

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y**  
**OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Rentabilidad diagnóstica de la perimetría pulsar y  
la polarimetría láser en pacientes hipertensos  
oculares con perimetría blanco-blanco (TOP G1)  
normal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Milagros Besil Rodríguez**

DIRECTORES

**Julián García Feijóo**  
**Carmen Méndez Hernández**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN OFTALMOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y ORL**



**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA  
PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA  
LÁSER EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES  
CON PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO (TOP G1)  
NORMAL**

**María Milagros Besil Rodríguez**

**Madrid, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN OFTALMOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y ORL**



**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA  
PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA  
LÁSER EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES  
CON PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO (TOP G1)  
NORMAL**

**María Milagros Besil Rodríguez**

**Directores de la Tesis Doctoral**

**Julián García Feijóo**

Catedrático

Oftalmología

**Carmen Méndez Hernández**

Profesora Asociada

Oftalmología

**Madrid, 2015**



Julián García Feijóo, Catedrático de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

y

Carmen Méndez Hernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

#### CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Rentabilidad diagnóstica de la Perimetría Pulsar y la Polarimetría láser en pacientes hipertensos oculares con Perimetría blanco-blanco (TOP G1) normal” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. María Milagros Besil Rodríguez desde el curso 2004/05 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar por el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

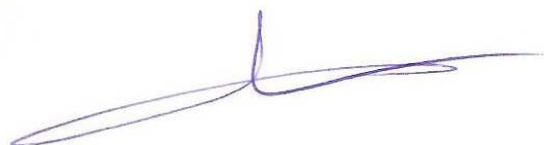
Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a veintinueve de octubre de dos mil quince.



Julián García Feijóo

Catedrático

Oftalmología



Carmen Méndez Hernández

Profesora Asociada

Oftalmología



## **AGRADECIMIENTOS -**

---

*Al profesor D. Julián García Sánchez*, ejemplo y orgullo de la “Oftalmología Española”. Gracias profesor porque desde mi residencia, a través de sus conferencias en distintas actividades científicas, me ayudó en mi formación como especialista, motivándome por el estudio del glaucoma; por ser quien me acogió en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, un 25 de Noviembre de 2003, como primera becaria de la Asociación de Médicos Gallegos (ASOMEGA), para cumplir uno de mis sueños a través del programa de perfeccionamiento en Oftalmología; gracias por darme la posibilidad junto a los especialistas del Servicio de Oftalmología del Hospital, de asistir a cursos, congresos, discusión de casos clínicos, cirugías, entre otros, para mantener una formación continuada en la Oftalmología, y por permitirme comenzar con usted este Doctorado, y posteriormente encaminarme bajo la tutela de dos de sus discípulos, que hoy son mis directores de tesis. “Gracias por su profesionalidad, sencillez, generosidad, cercanía y respeto”.

*A Julián García Feijóo*, director de tesis, por permitirme hacer esta investigación, por apoyarme y guiarme en cada paso de este estudio.

*A Carmen Méndez Hernández*, directora de tesis, por compartir sus conocimientos y experiencias profesionales, por su valiosa orientación y disponibilidad para poder concluir esta investigación.



*A Antonio Quiroga Fernández, por la realización del procesamiento estadístico, por las largas horas que estuvimos calculando y combinando variables para lograr resultados, por recordarme “este complejo mundo de la estadística”, por su apacible carácter y disponibilidad.*

*A Teresa, Carmen y Paula, por su ayuda en la realización de las pruebas diagnósticas.*

*A todos los integrantes del Servicio de Diagnóstico Precoz de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos, porque de una forma u otra, han compartido etapas de la realización de esta tesis.*

*A los pacientes y familiares que de forma voluntaria han participado en este estudio.*

*A mi familia, a mis compañeros de profesión, a mis amistades, entre ellas mi agradecimiento a Leonides, Ada, Amparo, Nerea, Vicky, Juan José y Carlos, por su orientación, ánimo y positividad.*

# *Dedicada especialmente:*

*A mis padres,*

*Por ser lo que soy, -*

*Por sus consejos y apoyo, -*

*Porque nunca me fallan, -*

*Por ser el mejor ejemplo para transitar -*

*el difícil sendero de la vida.... -*

*A ellos, a quienes es imposible retribuirles -*

*todo su sacrificio y amor.... -*

*“Gracias por enseñarme la fe y los principios....” -*



## **ABREVIATURAS -**

---

1-LT: Estrategia supraumbral de un nivel

2-LT: Estrategia supraumbral de dos niveles

AUC: Área bajo la curva

CFNR: Capa de fibras nerviosas retinianas

CLV: Varianza de pérdida corregida

CNO: Cabeza del nervio óptico

CV: Campo visual

DM: Defecto medio

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

ECC: Espesor corneal central

EDI: Modo de profundidad de imagen mejorado

EMGT: The Early Manifest Glaucoma Trial

E/P: Relación excavación papila

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ET-1: Endotelina 1

GDx ECC: Polarímetro láser con compensación corneal mejorada

GDx VCC: Polarímetro láser con compensación corneal variable

GNT: Glaucoma normotensivo

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto

GPS: Puntuación de probabilidad de desarrollar glaucoma

HRT: Tomografía retiniana de Heidelberg

HTO: Hipertensos oculares. Hipertensión ocular

HTO-AR: Hipertensos oculares de alto riesgo

LVS: Estrategia de umbral completo para baja visión

MER: Membrana epirretiniana

MRA: Análisis de regresión de Moorfields

NFI: Indicador de fibras nerviosas

NO: Óxido nítrico

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OHTS: The Ocular Hypertension Treatment Study

PA: Presión arterial

PIO: Presión intraocular

PPO: Presión de perfusión ocular

RF: Factor de fiabilidad

RNR: Rodete neuroretiniano

ROC: Característica operativa del receptor

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SEO: Sociedad Española de Oftalmología

SF: Fluctuación a corto plazo

SM: Sensibilidad media

TOP: Perimetría orientada por tendencias

VP: Varianza de pérdida

*Los límites entre la normalidad y la  
patología, carecen de “frontera  
visible”, nada es totalmente cierto ni  
totalmente falso...*



## INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa, un grupo de trastornos crónicos y progresivos, con una base causal multifactorial y compleja. Es un espectro, cuyo “continuum” depende del estadio en que se le identifique. Es la segunda causa de ceguera legal en el mundo y la primera de ceguera irreversible con una alta prevalencia global.

En el paciente con hipertensión ocular (HTO), como sospechoso de glaucoma, el reto para el oftalmólogo es mayor y conocer la magnitud de la existencia de factores de riesgo resulta fundamental, considerando que los límites de conversión a glaucoma son a veces difíciles de identificar, y que en las pruebas diagnósticas no se manifiestan alteraciones funcionales y estructurales en las etapas más incipientes de la enfermedad.

Estrategias perimétricas como Pulsar son consideradas para el estudio funcional en el diagnóstico precoz de glaucoma; mientras que la detección precoz del daño estructural se logra empleando técnicas en constante perfeccionamiento, entre las que se destacan la polarimetría láser (GDx), la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la tomografía retiniana de Heidelberg (HRT), entre otras.



## OBJETIVOS

El objetivo de esta tesis es valorar la rentabilidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y la Polarimetría láser (GDx) en el diagnóstico precoz de glaucoma en pacientes hipertensos oculares con perimetría blanco-blanco (TOP G1) normal.

Los objetivos concretos de esta tesis son los siguientes:

1. Determinar la rentabilidad diagnóstica (Sensibilidad y Especificidad, áreas y curvas ROC) de la perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser en pacientes hipertensos oculares.
2. Identificar los puntos de corte de los índices perimétricos de Pulsar y de los parámetros estructurales de la Polarimetría láser que aportan una Sensibilidad y Especificidad en equilibrio y la mayor Sensibilidad cuando se exige una alta Especificidad, próxima al 95 %.
3. Evaluar la capacidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser en pacientes hipertensos oculares con mayor riesgo de desarrollar glaucoma de acuerdo a su espesor corneal, valores de presión intraocular (PIO) y necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico.
4. Identificar los índices perimétricos de Pulsar y los parámetros estructurales de la Polarimetría láser GDx cuya combinación ofrezca la mejor rentabilidad diagnóstica en pacientes hipertensos oculares con mayor riesgo de desarrollar glaucoma por espesor corneal, valores de PIO o necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se trata de un estudio transversal de una población de pacientes HTO (PIO  $\geq 21$ mmHg) de la consulta de diagnóstico precoz del Servicio de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y un grupo control. Se seleccionan dentro de los HTO, aquellos con alto riesgo de convertirse a glaucoma (PIO  $> 25$ mmHg y paquimetría  $< 555$  micras o tratamiento antiglaucomatoso tópico). Todos los pacientes HTO presentan perimetría blanco-blanco TOP G1 normal (DM  $< 2$ dB y VP  $< 7$  dB). Se les explora mediante perimetría Pulsar y Polarimetría láser. Se determinan los puntos de corte obtenidos del análisis ROC, el modelo de regresión logística y el análisis de validez de criterios para identificar los parámetros con mayor rendimiento diagnóstico.

## **RESULTADOS**

De 188 pacientes, 131 HTO (69,7%) y 57 controles (30,3%) fueron incluidos en el estudio. 46 HTO (35,11%) fueron identificados como de alto riesgo de conversión a glaucoma. La edad media por grupo fue: Controles  $55,32 \pm 10,85$  años, HTO  $53,85 \pm 12,22$  años, HTO de alto riesgo  $54,76 \pm 11,24$  años, por lo que los grupos fueron homogéneos en edad. No existieron diferencias significativas en cuanto a sexo en ninguno de los grupos de estudio. El valor de PIO en HTO fue  $22,03 \pm 3,67$ mmHg y  $18,44 \pm 2,12$  mmHg en los sujetos sanos,  $p < 0,001$ . En los HTO de alto riesgo la PIO media fue de  $20,43 \pm 3,78$  mmHg,  $p = 0,12$ . La paquimetría media fue 560,11 micras en el grupo HTO y 550,64 micras en el grupo de HTO de

alto riesgo frente a las 579,07 micras de media en el grupo control ( $p = 0,002$  y  $0,001$  respectivamente).

En HTO y controles, el estudio de los índices perimétricos con Pulsar no muestra diferencias estadísticamente significativas (SM,  $p = 0,850$ ; DM,  $p = 0,366$  y VP,  $p = 0,789$ ), tampoco se obtienen diferencias significativas con los parámetros de la Polarimetría láser (promedio TSNIT,  $p = 0,444$ , promedio superior,  $p = 0,733$ , promedio inferior,  $p = 0,221$ , desvest TSNIT,  $p = 0,878$  y NFI,  $p = 0,973$ ).

Los mejores resultados estadísticos tanto en Pulsar como en la Polarimetría láser se alcanzan en el grupo de HTO de alto riesgo. El área bajo la curva (AUC) para DM de Pulsar alcanza un valor de  $0,603$ ,  $p = 0,074$ . En la Polarimetría láser los parámetros con mayor rentabilidad diagnóstica fueron el promedio inferior (AUC =  $0,638$ ;  $p = 0,016$ ) y el promedio TSNIT (AUC =  $0,615$ ;  $p = 0,045$ ).

Al exigir un 95% de Especificidad, la mejor Sensibilidad en los puntos de corte se alcanza en los parámetros de la Polarimetría láser: promedio inferior 21,7% (8,7 - 34,7%), promedio TSNIT 19,6% (7,0 - 32,1%) frente al 8,7% (0,0 - 17,9%) de Sensibilidad obtenida con DM de Pulsar.

El mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad se logra en el punto de corte 1,55 src de DM de Pulsar (Sensibilidad 54,3% y Especificidad 63,2%); y respecto a la Polarimetría láser en 53,05 micras para el promedio TSNIT (Sensibilidad 50% y Especificidad 64,9%) y en 63,65 micras para el promedio inferior (Sensibilidad 63,0% y Especificidad 63,2%), este último parámetro estructural logra un equilibrio Sensibilidad Especificidad óptimo.

Las AUC ROC mejoran al combinar el mejor índice perimétrico de Pulsar (DM), con los parámetros estructurales de la Polarimetría láser con mejor rentabilidad diagnóstica (DM de Pulsar y promedio inferior: AUC = 0,650;  $p = 0,009$ . DM de Pulsar y promedio TSNIT: AUC 0,627;  $p = 0,027$ ).

## CONCLUSIONES

1. La perimetría Pulsar y la Polarimetría láser mostraron rentabilidad diagnóstica en hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma. DM de Pulsar fue el índice perimétrico con mejor rentabilidad diagnóstica en este grupo. En la Polarimetría láser los parámetros con mayor rentabilidad diagnóstica fueron el promedio inferior y el promedio TSNIT.
2. Si exigimos un 95% de Especificidad y considerando la mayor rentabilidad diagnóstica de índices perimétricos y parámetros estructurales, la mejor Sensibilidad en los puntos de corte de ROC se alcanzó en orden decreciente, primero con los parámetros de la Polarimetría láser: promedio inferior y promedio TSNIT, y luego con el índice perimétrico DM de Pulsar.
3. El mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad se logra en el punto de corte 1,55 src para DM de Pulsar; y en la Polarimetría láser en 53,05 micras para el promedio TSNIT y en 63,65 micras para el promedio inferior, este último parámetro estructural logra el mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad.

4. La rentabilidad diagnóstica mejora al combinar el índice perimétrico DM de Pulsar, como prueba funcional, con el promedio inferior y con el promedio TSNIT de la Polarimetría láser como parámetros que representaron más el daño estructural en hipertensos oculares de alto riesgo.
5. -La asociación de las pruebas funcionales y estructurales en pacientes hipertensos oculares mejora el rendimiento diagnóstico, además de la valoración de factores de riesgo como presión intraocular y paquimetría o la necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico en los pacientes hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma.
6. En este estudio el daño estructural en hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma, se corresponde con el modelo descrito de daño glaucomatoso en el anillo neuroretiniano, ya que el espesor de la capa de fibras nerviosas a nivel inferior está más afectado que el resto de espesores peripapilares.

# **ABSTRACT -**

---

## **INTRODUCTION**

Glaucoma is a neurodegenerative disease, a group of chronic and progressive disorders with a multifactorial and complex ethiology. It's an entity, whose continuum depends on the stage in which it's identified. It's the second leading cause of legal blindness in the world and the first cause of irreversible blindness with a high global prevalence.

Patients with ocular hypertension (OH) who are suspicious of glaucoma represent a challenge for the ophthalmologist, increasing the need of identifying risk factors considering that conversion limits to glaucoma are sometimes hard to recognize and diagnostic tests do not show functional and structural alterations in the early stages of the disease.

Perimeter strategies like Pulsar Perimetry are useful for functional studies and early diagnosis of glaucoma, while the early detection of structural damage is achieved by techniques that are continuously being studied and improved, such as Laser Polarimetry (GDx), Optical Coherence Tomography (OCT) or Heidelberg Retina Tomography (HRT).

## OBJECTIVES

Assess the diagnostic usefulness of Pulsar Perimetry (PP) and Laser Polarimetry (LP) in the early diagnosis of glaucoma in the ocular hypertensive patient with normal white-white perimetry (TOP G1).

### Specific objectives

1. Determine the diagnostic usefulness (Sensitivity, Specificity and ROC areas and curves) of PP and LP in patients with OH.
2. Identify PP and LP cut-offs that will provide a balanced Sensitivity and Specificity and the highest Sensitivity when a high Specificity is demanded, close to 95 %.
3. Evaluate the diagnostic capacity of PP and LP in patients with OH that present a high risk of developing glaucoma taking into account corneal thickness, intraocular pressure (IOP) and the need of topical anti-glaucoma treatment.
4. Identify the perimetric indexes of PP and the structural parameters of LP whose combination offers the best diagnostic usefulness in patients with OH that present a high risk of developing glaucoma taking into account corneal thickness, intraocular pressure and the need of topical anti-glaucoma treatment.

## **MATERIALS AND METHODS**

Transversal study of patients with OH (IOP  $\geq$  21mmHg) that attend to the consultation services for early diagnosis of Glaucoma at the San Carlos Clinical Hospital of Madrid, compared to a control group. From the OH group, patients with high risk of developing glaucoma (IOP > 25mmHg and pachymetry < 555 microns or topical anti-glaucoma treatment) were selected. All the OH patients present normal white-white perimetry TOPG1 (mean defect (DM) < 2dB and loss variance (LV) < 7dB). Patients were explored by PP and LP. Cut-offs were obtained from ROC analysis, logistic regression and criteria validity analysis to identify parameters with the most diagnostic usefulness.

## **RESULTS**

Out of 188 patients, 131 patients with OH (69,7 %) and 57 controls (30,3 %) were included. 46 patients with OH (35,11 %) were identified as a high risk subgroup of developing glaucoma. The mean ages for the groups were: Controls  $55,32 \pm 10,85$  years, patients with OH  $53,85 \pm 12,22$  years, patients with OH and a high risk of developing glaucoma  $54,76 \pm 11,24$  years, resulting homogeneous in age. There were no significant differences in sex between the groups. IOP values in patients with OH were  $22,03 \pm 3,67$  mmHg and  $18,44 \pm 2,12$  mmHg in controls,  $p < 0,001$ . Patients with OH and a high risk of developing glaucoma group had mean IOP values of  $20,43 \pm 3,78$  mmHg,  $p = 0,12$ . Mean pachymetry was 560,11 microns in the group of patients with OH and 550,64 microns in the group of patients with OH



and a high risk of developing glaucoma compared to 579,07 microns in the control group ( $p = 0,002$  and  $0,001$  respectively).

There were no statistically significant differences between the groups when studying the perimetric indexes with PP (mean sensitivity (SM),  $p = 0,850$ ; DM,  $p = 0,366$  and VP,  $p = 0,789$ ). There were no statistically significant differences between the groups when studying LP parameters (TSNIT average,  $p = 0,444$ , superior average,  $p = 0,733$ , inferior average,  $p = 0,221$ , TSNIT standard deviation (SD),  $p = 0,878$  and nerve fiber indicator (NFI),  $p = 0,973$ ). Statistically speaking, the best results of PP and LP were obtained in the group of patients with OH and a high risk of developing glaucoma. Area under the curve (AUC) for PP DM was  $0,603$  ( $p = 0,074$ ). The most useful diagnostic parameters of LP were the inferior average (AUC =  $0,638$ ;  $p = 0,016$ ) and the TSNIT average (AUC =  $0,615$ ;  $p = 0,045$ ).

When demanding 95% of Specificity, the best Sensitivity cut-off values of LP were reached in: inferior average 21,7 % (8,7 - 34,7%), TSNIT average 19,6 % (7,0 - 32,1 %) compared to 8,7 % (0,0 - 17,9 %) from the Sensitivity obtained from PP DM. Best balance between Sensitivity and Specificity was achieved at 1,55 src of PP DM cut-off value (Sensitivity 54,3 %, Specificity 63,2 %) and in LP: TSNIT average 53,05 microns (Sensitivity 50 %, Specificity 64,9 %) and inferior average 63,65 microns (Sensitivity 63,0 % and Specificity 63,2 %), the previous being the best parameter to achieve an optimal Sensitivity and Specificity balance.

AUC from ROC curves improves when combining the best PP index (DM) with the structural parameters of LP achieving the best diagnostic usefulness (PP DM and

inferior average: AUC = 0,650;  $p = 0,009$ ). PP DM and TSNIT average: AUC 0,627;  $p = 0,027$ .

## CONCLUSIONS

1. PP and LP showed diagnostic usefulness in patients with OH with a high risk of developing glaucoma. PP DM was the most useful perimetric index in this group. Parameters associated with the best diagnostic usefulness in LP were the inferior average and the TSNIT average.
2. When demanding 95 % Specificity, considering the highest diagnostic usefulness of perimetric indexes and structural parameters, the best Sensitivity in the ROC cut-offs was reached in decreasing order, first with LP parameters: inferior average and TSNIT average, and then with the PP index: DM.
3. Best balance between Sensitivity and Specificity was achieved at 1.55 src cut-off value for PP DM, and TSNIT average 53.05 microns and inferior average 63.65 microns for LP. The previous being the best parameter to achieve an optimal Sensitivity and Specificity balance.
4. Diagnostic usefulness improves when combining PP DM, as a functional test, with inferior average and TSNIT average of LP, as parameters representing a

higher structural damage in patients with OH that present a high risk of developing glaucoma.

5. Association of functional and structural tests in patients with OH, improves the diagnostic usefulness, as an addition to the assessment of risk factors such as IOP and pachymetry or the need of topical anti-glaucoma treatment in patients with OH that present a high risk of developing glaucoma.
6. Structural damage in patients with OH that present a high risk of developing glaucoma in this study is described as well in other models of neuroretinian ring damage due to glaucoma. This could be related to the fact that the inferior fiber layers thickness is more affected than the rest of peripapillary thicknesses.

# ÍNDICE -

---

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1 -</b>
<b>1.1.ALGUNOS ASPECTOS GENERALES.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. DEFINICIÓN DE GLAUCOMA.....	1
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA.....	3
<b>1.2. FACTORES DE RIESGO. ASOCIACIÓN CON LA         PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>5</b>
1.2.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS (RAZA, EDAD, SEXO).....	5
1.2.2. FACTORES CLÍNICOS (OCULARES Y SISTÉMICOS).....	6
<b>1.3.DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA.....</b>	<b>15</b>
1.3.1. PRUEBAS FUNCIONALES.....	15
1.3.1.1. PROCEDIMIENTOS PERIMÉTRICOS CON OCTOPUS.....	16
1.3.1.1.1. PERIMETRÍA CONVENCIONAL BLANCO-BLANCO .....	16
1.3.1.1.2. ÍNDICES PERIMÉTRICOS.....	17
1.3.1.1.3. EL APRENDIZAJE Y LA FATIGA COMO EFECTOS A CONSIDERAR AL INTERPRETAR UN CAMPO VISUAL.....	20
1.3.1.1.4. ESTRATEGIAS PERIMÉTRICAS.....	21
1.3.1.1.5. PERIMETRÍA PULSAR EN EL OCTOPUS 600.....	24
1.3.1.2. PERIMETRÍAS NO CONVENCIONALES O SELECTIVAS. CONSIDERACIONES GENERALES.....	26
1.3.2. PRUEBAS ESTRUCTURALES.....	27
1.3.2.1. TOMOGRAFÍA RETINIANA DE HEIDELBERG (HRT).....	28
1.3.2.2. POLARIMETRÍA LÁSER (GDx).....	30

1.3.2.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).....	31
--	----

## **2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.....33 -**

2.1.JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	33
2.2.OBJETIVOS.....	35

## **3. MATERIAL Y MÉTODO.....37 -**

3.1.DISEÑO.....	38
3.2.CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS.....	39
3.2.1. GRUPO DE CONTROLES.....	39
3.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39
3.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
3.2.2. GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES.....	40
3.2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
3.2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	41
3.2.3. GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO.....	41
3.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	42
3.2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	42
3.3.PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN.....	42
3.3.1. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA COMPLETA PREVIA. PRIMERA VISITA.....	43
3.3.2. SEGUNDA VISITA.....	44
3.4.PERIMETRÍA.....	44
3.4.1. PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO.....	45
3.4.1.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS.....	45
3.4.2. PERIMETRÍA PULSAR.....	45
3.4.2.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS.....	45
3.5.POLARIMETRÍA LÁSER.....	46
3.5.1. PARÁMETROS ESTRUCTURALES.....	46

<b>3.6. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LOS EQUIPOS.....</b>	<b>47</b>
3.6.1. PERÍMETRO OCTOPUS 1-2-3.....	47
3.6.2. PERÍMETRO PULSAR.....	50
3.6.3. POLARÍMETRO LÁSER (GDx).....	54
<b>3.7. MÉTODO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>60</b>

## **4. RESULTADOS.....63**

<b>4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. CARACTERÍSTICA DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....</b>	<b>63</b>
4.1.1. PRIMERA DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES.....	63
4.1.1.1. <i>Grupos de estudio según DIAGNÓSTICO.....</i>	63
4.1.1.2. <i>Grupos de estudio según EDAD.....</i>	64
4.1.1.3. <i>Grupos de estudio según SEXO.....</i>	64
4.1.1.4. <i>Grupos de estudio según PIO.....</i>	65
4.1.1.5. <i>Grupos de estudio según PAQUIMETRÍA.....</i>	66
4.1.2. SEGUNDA DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES.....	66
4.1.2.1. <i>Grupos de estudio según DIAGNÓSTICO.....</i>	67
4.1.2.2. <i>Grupos de estudio según EDAD.....</i>	67
4.1.2.3. <i>Grupos de estudio según SEXO.....</i>	68
4.1.2.4. <i>Grupos de estudio según PIO.....</i>	69
4.1.2.5. <i>Grupos de estudio según PAQUIMETRÍA.....</i>	69
<b>4.2. PRIMERA DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES.....</b>	<b>70</b>
4.2.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO TOP G1 (OCTOPUS).....	70
4.2.2. ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR.....	72

4.2.3. PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LA POLARIMETRÍA LÁSER.....	73
4.2.4. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA PERIMETRÍA PULSAR Y EN LA POLARIMETRÍA LÁSER .....	76
<b>4.3. SEGUNDA DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES.....</b>	<b>84</b>
4.3.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR.....	84
4.3.2. PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LA POLARIMETRÍA LÁSER.....	85
4.3.3. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA PERIMETRÍA PULSAR Y EN LA POLARIMETRÍA LÁSER.....	88
4.3.4. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD COMBINANDO EL ÍNDICE Y PARÁMETROS MÁS DISCRIMINATIVOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER.....	96
<b>4.4. ANÁLISIS DE VALIDEZ DE CRITERIOS EN HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO .....</b>	<b>99</b>
4.4.1. VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INDIVIDUALES.....	100
4.4.2. VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONJUNTAS.....	102
<b>4.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>104</b>

## **5. DISCUSIÓN.....107 -**

### **5.1. CONSIDERACIONES GENERALES. COMENTARIOS SOBRE LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO.....107**

### **5.2. PRUEBAS FUNCIONALES.....114**

#### 5.2.1. PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO (TOP G1).....114

#### 5.2.2. PERIMETRÍA PULSAR.....115

##### 5.2.2.1. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES.....115

##### 5.2.2.2. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES.....116

### **5.3. PRUEBA ESTRUCTURAL: POLARIMETRÍA LÁSER .....116**

#### 5.3.1. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES.....116

#### 5.3.2. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES.....117

### **5.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER.....119**

#### 5.4.1. CURVAS ROC.....120

##### 5.4.1.1. CURVAS ROC. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN PERIMETRÍA PULSAR.....121

###### 5.4.1.1.1. *Grupos de estudio: Hipertensos oculares y controles.....121*

###### 5.4.1.1.2. *Grupos de estudio: Hipertensos oculares de alto riesgo y controles.....121*

##### 5.4.1.2. CURVAS ROC. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN POLARIMETRÍA LÁSER.....122

###### 5.4.1.2.1. *Grupos de estudio: Hipertensos oculares y controles..... 122*

###### 5.4.1.2.2. *Grupos de estudio: Hipertensos oculares de alto riesgo y controles.....123*



5.4.1.3. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD COMBINANDO EL ÍNDICE Y PARÁMETROS MÁS DISCRIMINATIVOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER EN HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES.....	124
5.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. VALORACIÓN DE OTROS CRITERIOS.....	125
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>137</b>

## 1. INTRODUCCIÓN -

### 1.1. ALGUNOS ASPECTOS GENERALES

#### 1.1.1. DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Hoy en día, el glaucoma es aceptado dentro de la familia de las enfermedades neurodegenerativas progresivas, con una base causal multifactorial y compleja<sup>1-8</sup>. No se considera como una enfermedad aislada<sup>9,10</sup>, sino como un grupo de trastornos crónicos y progresivos de diversas etiologías, que se comportan como neuropatías ópticas adquiridas con ciertas características comunes, como la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico (CNO) y el adelgazamiento del rodete neurorretiniano (RNR), la presión intraocular (PIO), puede estar elevada frecuente, pero no invariablemente; los cambios histopatológicos en la papila llevan consigo la pérdida de las células ganglionares; cuando esta pérdida es significativa, los pacientes desarrollan una disminución en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico<sup>11</sup>. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR)<sup>12</sup>. Alteraciones documentadas de la capa de fibras nerviosas o de la papila pueden ser diagnósticas de glaucoma aún en presencia de un campo visual convencional normal.

El concepto de “glaucoma continuum” dilucidado por el Dr. R. Weinreb y colaboradores<sup>13</sup>, también explica la progresión de esta neuropatía óptica crónica, mediante un proceso continuo que comienza en un *ojo normal y sano*, en el que

inicialmente se produce el daño a nivel molecular, con la muerte autoprogramada de células ganglionares de la retina o apoptosis, proceso que primero se mantiene como una *enfermedad indetectable*, pero a medida que se dañan y pierden más células de la retina se convierte en una *enfermedad asintomática detectable*, con signos de daño estructural característicos en la CFNR y en el disco óptico, que conduce a la aparición progresiva del daño funcional manifiesto en pruebas perimétricas, pudiendo conllevar a una *discapacidad visual* y finalmente a la *ceguera* (Figura 1).

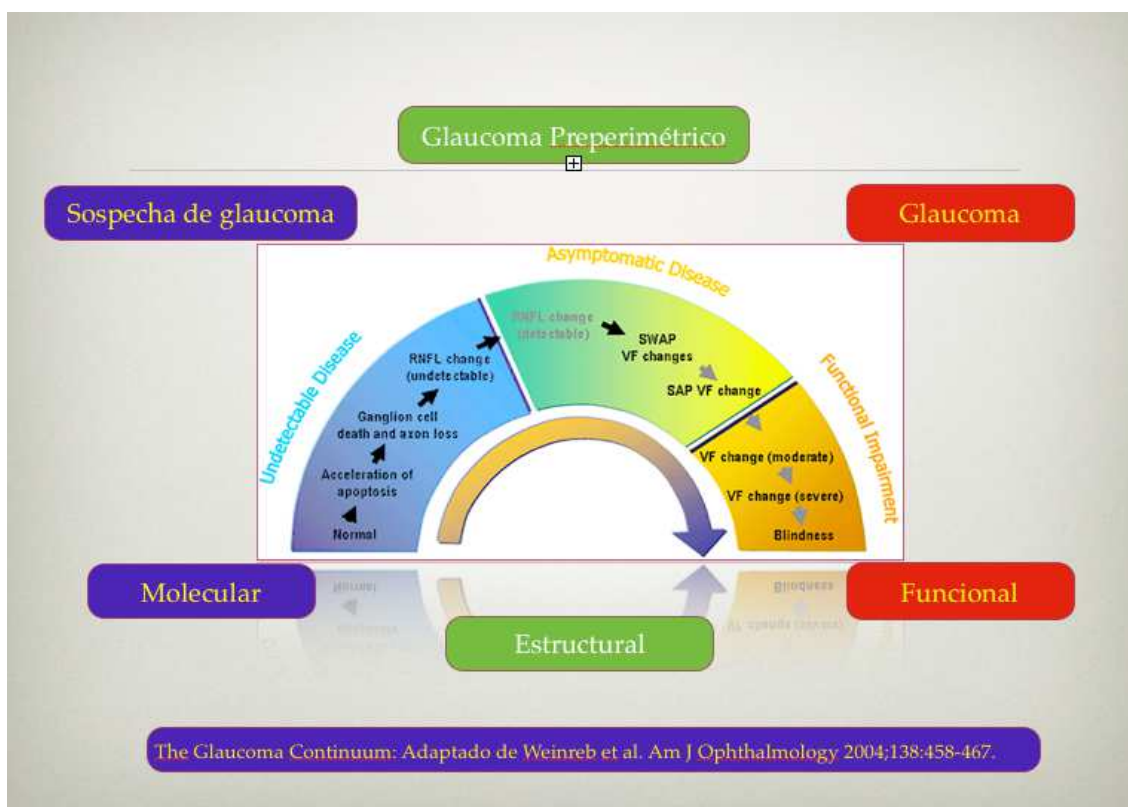


Figura 1. Glaucoma continuum.

La detección de estos cambios característicos y específicos de la enfermedad en el nervio óptico y en la CFNR se realiza mediante estereofotografías, pruebas de diagnóstico estructural como polarimetría láser, tomografía de coherencia óptica u oftalmoscopia confocal con láser de barrido, así como el estudio del CV que muestra unos patrones definidos glaucomatosos en función del daño estructural establecido.

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA**

El glaucoma es la segunda causa de ceguera legal en el mundo después de la catarata, que a diferencia de este suele ser reversible tras una correcta y segura intervención quirúrgica; otras causas importantes descritas son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética, el tracoma, la deficiencia de vitamina A, la oncocercosis, entre otras<sup>10,14</sup>, éstas varían en prevalencia según la zona geográfica estudiada. El glaucoma, por consiguiente, es la principal causa de ceguera irreversible global<sup>15</sup>. En los países desarrollados, la disponibilidad de tratamientos para el glaucoma hace que se reduzca la discapacidad por la enfermedad, de ahí la importancia de mejorar el diagnóstico y los enfoques terapéuticos y que se pueda aplicar en todo el mundo.

El reciente estudio de prevalencia de esta enfermedad en el mundo<sup>14</sup>, muestra que en 2013 el número de personas con glaucoma se estimó en 64,3 millones, proyectándose para 2020 un aumento a 76,0 millones y 111,8 millones en el 2040. Las personas de ascendencia africana se mostraron más propensas a tener

glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) que las personas de ascendencia europea y aquellas que viven en zonas urbanas tenían más probabilidades de tener este tipo de glaucoma que las de las zonas rurales. En este estudio los hombres fueron más propensos a tener GPAA que las mujeres.

Según la última ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la incidencia de GPAA es de 2,4 millones de personas/año, siendo esta entidad responsable del 15 % de los casos de ceguera en todo el mundo<sup>16</sup>. Sólo en Estados Unidos de América (EE.UU) se considera que 2,25 millones de personas mayores de 45 años padecen la enfermedad; de estos, se estima que entre 84.000 y 116.000 acabarán en ceguera bilateral<sup>15,17</sup>. Los estudios en España coinciden con los de EE.UU., el resto de Europa y los países asiáticos, donde más del 2 % total de la población sufre la enfermedad; según estudio epidemiológico<sup>18</sup>, la prevalencia de la enfermedad fue del 2,1 % de la población, mientras que el porcentaje de los hipertensos oculares se cifró en el 1,7 %, se observó un aumento de la prevalencia de glaucoma con la edad, y respecto al sexo, aunque sin significación estadística, prevaleció en hombres.

Otras consideraciones epidemiológicas, se analizan a continuación, relacionadas con los factores de riesgo de la enfermedad.

## 1.2. FACTORES DE RIESGO. ASOCIACIÓN CON LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La importancia del conocimiento de los factores de riesgo ayuda a la detección de la enfermedad en estadios tempranos y a la aplicación de un tratamiento oportuno.

Esta etapa de diagnóstico precoz, lleva implícita la detección del paciente “sospechoso de glaucoma”<sup>19</sup>, es decir, aquel individuo con factores de riesgo o datos sugerentes de la enfermedad, pero sin ninguna alteración concluyente en estudios estructurales o campimétricos. Una proporción de estos pacientes pueden llegar a desarrollar glaucoma o incluso tener un glaucoma ya establecido (*Figura 1*). Las diferencias en los límites entre un sospechoso y un glaucoma preperimétrico en muchas ocasiones son tan mínimas que puede llegar a causar la superposición de diagnósticos.

Los datos del The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)<sup>20,21</sup> sugieren que ante un paciente con hipertensión ocular (HTO) debemos valorar los factores basales demográficos y clínicos, que nos permitan identificar a aquellos pacientes en una situación de riesgo moderado o alto de conversión a glaucoma.

### 1.2.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS (RAZA, EDAD y SEXO)

**a) Raza:** Según la mayoría de los estudios epidemiológicos<sup>15-17,22-25</sup>, la prevalencia del GPAA es mayor entre los pacientes de la raza negra, con un

riesgo aproximadamente tres veces mayor y un curso evolutivo más severo; el mecanismo genético, presiones intraoculares más elevadas, córneas más finas y mayores excavaciones con una lámina cribosa menos resistente en esta raza, podrían condicionar una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso con una mayor prevalencia de la enfermedad en las próximas décadas, como se ha mencionado previamente, en las personas de ascendencia africana<sup>15</sup>.

**b) Edad:** Es considerada en el estudio sobre la hipertensión ocular (OHTS)<sup>20,21</sup> como uno de los factores a tener en cuenta en la conversión de HTO a glaucoma; estudios de progresión han señalado mayores tasas de progresión de la enfermedad entre los pacientes de mayor edad<sup>26-28</sup>. El GPAA es frecuente que se diagnostique a partir de los 40 años, se considera que próximo a la octava década de la vida su prevalencia es de tres a ocho veces más frecuente que en la quinta<sup>17</sup>.

**c) Sexo:** Estudios de relación entre el sexo y el GPAA han arrojado resultados contradictorios, en unos encuentran a los hombres con mayor riesgo<sup>15,18,20,29-33</sup>, en otros a las mujeres<sup>13,34,35</sup>, y existen algunos que no encuentran asociación<sup>36-39</sup>.

## 1.2.2. FACTORES CLÍNICOS (OCULARES Y SISTÉMICOS)

### ■ OCULARES

**a) PIO:** El aumento de la tensión ocular se considera el principal factor de riesgo<sup>16,40</sup> tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma. Sin embargo, para el conjunto de la población, no existe un nivel claro de PIO

“segura” para evitar la lesión glaucomatosa. La existencia de lesiones a largo plazo en individuos normotensivos, el conocer que el aumento de la PIO puede o no estar presente y que no todos los hipertensos oculares llegan a padecer glaucoma hacen evidente que otros muchos factores de riesgo se suman a este. Se plantea la alteración en la circulación retrobulbar<sup>41</sup>, influenciada por alteraciones en la circulación sistémica, lo que contribuye en el daño y/o apoptosis celular en el axón ganglionar por alteración en el flujo axonal retrógrado del nervio óptico. De esta forma, tres mecanismos básicos estarían implicados en la génesis del glaucoma. En primer lugar, el aumento de presión intraocular y compresión del nervio óptico<sup>42</sup> por un mecanismo mecánico; en segundo lugar, el descenso en la perfusión sanguínea por alteraciones vasculares primarias o sistémicas, explicando este extremo la asociación entre glaucoma y otras enfermedades como vasculitis, hiperlipemias o hábito tabáquico<sup>27,43,44</sup>. Y por último, una hipersensibilidad anormal de las células ganglionares del nervio óptico a las deficiencias metabólicas, incrementos de la PIO o alteraciones en la perfusión sanguínea del nervio óptico. Esta hipersensibilidad a factores nocivos justificaría el patrón hereditario que en ocasiones es observado en el glaucoma<sup>45</sup>.

**b) Ritmo circadiano y fluctuación de la PIO:** Nuestras variables biológicas sufren oscilaciones en intervalos regulares de tiempo, existiendo una regulación endógena que nos permite estar en equilibrio y compensación con la influencia de los factores ambientales o exógenos. La PIO y sus características circadianas están condicionadas por varios factores entre los que se encuentran la formación del humor acuoso y su facilidad de salida; procesos que en el hombre pueden



estar afectados por la edad, el ritmo circadiano, las medicaciones tópicas y sistémicas y la existencia o no de glaucoma<sup>46-48</sup>. En ojos de sujetos sanos se muestran variaciones de hasta 6 mmHg a lo largo de las 24 horas, éstas son mucho mayores en ojos con glaucoma demostrándose que cuanto mayor es el rango de las fluctuaciones mayor es el riesgo de progresión de la enfermedad<sup>44,46,47,49,50</sup>. Recientes avances tecnológicos han intentado monitorizar la PIO de forma continua durante un período de 24 horas en un entorno ambulatorio, mediante dos enfoques que están siendo investigados. El primero es el seguimiento permanente de la PIO a través de un sensor implantable y el otro es el seguimiento temporal a través de un sensor de lentes de contacto<sup>51</sup>. Aún se necesitan estudios a largo plazo, prospectivos y bien diseñados sobre la importancia de estas variaciones circadianas y su efecto sobre el nervio óptico<sup>46</sup>.

**c) Miopía:** La miopía moderada y especialmente la alta miopía, se considera de riesgo para el desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa y se ha planteado que los miopes son de 2 a 3 veces más propensos a desarrollar la enfermedad<sup>52-55</sup>, basándose en que especialmente en miopes altos podría aumentar la susceptibilidad de la papila a las fluctuaciones de la PIO y aumentar el riesgo de glaucoma debido a la debilidad de la matriz fibrogliol de las fibras nerviosas del nervio óptico, junto con las alteraciones estructurales en la lámina cribosa y en la coroides. No obstante a ello, la prevalencia del GPAA en los miopes no ha sido confirmada en todos los estudios tales como el OHTS o el The Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)<sup>46</sup>.

**d) Espesor corneal central (ECC):** Podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la neuropatía, además del efecto de error en los distintos sistemas de tonometría, el menor grosor corneal, supondría un incremento del riesgo de glaucoma y de su progresión<sup>56-59</sup>. Distintos factores de corrección de la PIO con base en el ECC se han establecido en diversos estudios multicéntricos<sup>60-62</sup>.

No debemos desechar la posibilidad teórica de que córneas más delgadas se asocien con la delgadez de otras estructuras oculares de soporte, como la lámina cribosa o la esclera, que afecte negativamente a la susceptibilidad de ese nervio óptico al daño glaucomatoso<sup>63-65</sup>.

En técnicas quirúrgicas refractivas como LASIK<sup>66-70</sup>, se ha evidenciado que la PIO medida en ojos con córneas delgadas está infraestimada, obteniendo un valor inferior al valor real de la PIO. También pueden alterarse otras propiedades biomecánicas corneales, estudios con diferentes técnicas quirúrgicas refractivas lo evidencian<sup>71-76</sup>.

El análisis de la influencia de la biomecánica corneal<sup>77</sup> como factor de riesgo, ha sugerido que la histéresis corneal reducida podría ser otro factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión del glaucoma<sup>78-81</sup>. Otros factores corneales también han mostrado influir en las medidas de la PIO<sup>82</sup>.

Aunque son varios los factores corneales que se consideran importantes, la medición del espesor corneal central mediante paquimetría a todos los pacientes hipertensos oculares e incluso en los glaucomas manifiestos, lleva poco tiempo y

no debe nunca quedar exenta en nuestra valoración en consulta, siendo un dato más que recogemos en la historia clínica como puede ser la edad, los antecedentes familiares, el índice E/P o el defecto perimétrico, y que conjuntamente nos pueden ayudar a la hora de tomar una decisión.

**d) Relación excavación / papila (E/P), sobre todo vertical; asimetría papilar; hemorragias en el nervio óptico:** A mayor E/P, mayor es el riesgo. Puede deberse a que una cabeza del nervio óptico con una gran excavación es estructuralmente más vulnerable, o a que ya existe una lesión precoz<sup>83-87</sup>. La asimetría papilar y las hemorragias en astilla en el disco óptico, aunque no son patognomónicas de glaucoma, deben considerarse en el desarrollo y progresión del glaucoma<sup>16</sup>

**e) Desviación estándar del patrón (DEP):** Una mayor DEP representó un riesgo significativo. Es posible que esto significara un cambio precoz del campo glaucomatoso<sup>87</sup>.

## ■ SISTÉMICOS:

**a) Los antecedentes familiares y la genética:** Los familiares de pacientes con GPAA tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma<sup>88-93</sup>, sobre todo los de primer grado; el riesgo aproximado en hermanos es cuatro veces mayor y el de la descendencia, dos veces mayor que el riesgo en la población normal<sup>94</sup>. Se plantea que entre un 13% y un 50% de pacientes posee al menos un familiar glaucomatoso<sup>95</sup>. Esta asociación familiar puede deberse a factores genéticos, ambientales o a una combinación de ambos<sup>96-99</sup>. Se considera que la herencia en el glaucoma sigue un modelo multifactorial<sup>100-103</sup>, variantes de genes que pueden

ser polimórficas o raras han sido propuestas como factores de riesgo<sup>95</sup>, algunas aún son desconocidas.

**b) Enfermedad vascular:** Puede asociarse a patologías sistémicas relacionadas con afección vascular<sup>104</sup>, aunque ha sido difícil demostrar de forma sistemática una relación clara. Una mala presión de perfusión ocular (PPO)<sup>105,106</sup> puede ser un factor de riesgo de progresión del glaucoma. Es común encontrar varios factores de riesgo vascular en un mismo paciente.

- *Fenómenos vasoespásticos (Raynaud y migraña):* Algunos investigadores han observado que la *vasorregulación anormal*, especialmente la migraña y el fenómeno de Raynaud, es más común en el glaucoma normotensivo (GNT) que en el GPAA; otros han observado que estas anomalías son tan comunes como en el GPAA<sup>94</sup>. En estas enfermedades ocurren episodios de vasoespasmos que, o son secundarios a otras enfermedades o tienen como origen una disfunción endotelial. Se ha sugerido que esta situación produce una disminución del flujo sanguíneo y/o una disminución de la autorregulación del flujo en la cabeza del nervio óptico, por lo que uno de los efectos oculares es el aumento de la excavación del nervio óptico<sup>107</sup>. Todo ello se explica por los altos niveles en plasma de Endotelina 1 (ET-1) encontrados en estos pacientes<sup>108</sup> y secundariamente la estimulación en exceso de la producción de óxido nítrico (NO). Las interacciones existentes entre la ET-1 y el NO son muy importantes para mantener la autorregulación de la microvasculatura y del balance del flujo sanguíneo<sup>109-112</sup>.

- *Alteraciones de la Presión Arterial (PA) (Hiper/Hipotensión arterial). Enfermedad cardiovascular. Enfermedad cerebrovascular.* Se ha visto relación entre el

glaucoma y la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular<sup>113-115</sup>, así como los accidentes cerebrovasculares donde la hipertensión arterial se considera el factor de riesgo más importante<sup>116-117</sup>. Estas enfermedades se relacionan con el aumento de la rigidez arterial y/o fenómenos obstructivos vasculares secundarios, isquemias e infartos a nivel de los tejidos que irrigan estos vasos. La ateromatosis carotídea, accidentes cerebrovasculares isquémicos, arterioesclerosis sistémica y la esclerosis de los vasos del nervio óptico pueden comprometer el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico como se ha demostrado en valoraciones hemodinámicas de perfusión ocular con Ecografía Doppler<sup>118-122</sup>. Si bien es importante el control de la hipertensión arterial se considera fundamental la ausencia de picos hipotensivos, por su relación con una PPO en el nervio óptico baja, así se puntualiza el alto riesgo que implican descensos nocturnos de  $PA > 20\%$ , especialmente con hipotensores orales<sup>94</sup> en el GNT. Se ha documentado que las fluctuaciones de la PIO y de la PA, que determinan fluctuaciones de la PPO, pueden estar alteradas tanto en GPAA como en GNT<sup>121,122</sup>

- *Diabetes Mellitus*: Numerosos estudios sugieren una correlación entre diabetes y GPAA<sup>94,123-125</sup>, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo del glaucoma es aún tema controvertido. Los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos son relativamente delgados y las anomalías en la microcirculación de la CNO pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Por lo tanto, resulta tentador afirmar la existencia de una relación clara entre ambas enfermedades. Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso

que el resto de la población y esto puede resultar en un diagnóstico precoz que puede ser interpretado como asociación directa.

- *Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)*: Estudios recientes han confirmado disminución de la capa de fibras nerviosas en pacientes con SAOS así como defectos campimétricos glaucomatosos<sup>126-129</sup>. El compromiso que se produce en la oxigenación y perfusión de la CNO en estos pacientes puede finalizar en el desarrollo de una neuropatía óptica glaucomatosa<sup>130-133</sup>. Se ha reconocido su relación con otros procesos oftalmológicos como el síndrome del párpado flácido<sup>134-136</sup>, la neuropatía óptica isquémica no arterítica<sup>137-141</sup> y el papiledema<sup>128,142,143</sup>.

- *Dislipemia*: La común asociación de niveles sanguíneos elevados de triglicéridos, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial conforman el conocido síndrome metabólico<sup>144,145</sup>. La asociación de la hipercolesterolemia y el GPAA muchas veces es controvertida<sup>116</sup>, si bien es significativo reconocer la utilidad de medicamentos hipolipemiantes como las estatinas en la prevención y el tratamiento del glaucoma<sup>146-149</sup>.

- *Tabaquismo y enfermedades respiratorias crónicas*: El estudio de Wilson y col<sup>150</sup> apoya la asociación de fumar con el GPAA. Se ha demostrado el efecto negativo en la hemodinámica ocular ocasionado por la nicotina<sup>151,152</sup>. Enfermedades respiratorias ocasionadas o empeoradas por el hábito tabáquico como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la recidiva de bronquitis e infecciones respiratorias secundarias, llevan implícito como factor común el estado de hipoxemia tisular y el estrés oxidativo, muchos de estos pacientes también sufren el SAOS.

Es importante recordar que en la mayoría de las descompensaciones de estas enfermedades se requiere el uso de corticoides que puede ser un factor de riesgo para el glaucoma. A su vez, el padecer enfermedades respiratorias limita el uso de los betabloqueantes en el tratamiento del glaucoma por su efecto broncoconstrictor.

**f) Respuesta a los corticoides:** Una proporción de la población desarrolla aumento de la PIO en respuesta a los corticoides tópicos. La potencia de los corticoides, así como la frecuencia en su instilación, se correlacionan con la PIO en estos individuos. Esta tendencia es más acusada en pacientes con GPAA y en sus familiares más cercanos. La administración intraocular y periocular de corticoides, incluida la aplicación periocular de crema cutánea y la administración nasal, también tienden a aumentar la PIO. Los corticoides sistémicos son menos proclives a aumentar la PIO, pero pueden producirse aumentos sustanciales, probablemente dependientes de la dosis, y algunos autores han propuesto la detección sistemática a todos los pacientes tratados con corticoides sistémicos, principalmente a los que toman dexametasona. Se desconoce el mecanismo exacto de la “respuesta a los corticoides”, pero podría estar mediada por un aumento de la producción de miocilina<sup>153-155</sup> en las células de la malla trabecular.

## **1.3. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA**

### **1.3.1. PRUEBAS FUNCIONALES**

Uno de los pilares del diagnóstico y seguimiento del paciente con glaucoma o con sospecha de padecerlo es la evaluación de la función del nervio óptico a través del estudio del CV. Pese a las mejoras actuales futuras que están ofreciendo las técnicas de diagnóstico estructural, no se puede prescindir de la evaluación perimétrica; únicamente en quienes existe un nivel muy deficiente de visión (percepción de luz o movimiento de manos), que hace imposible su exploración, el diagnóstico y/o monitorización deben llevarse a cabo mediante la evaluación clínica, la medición de la PIO y pruebas estructurales que permitan el análisis del nervio óptico.

Perímetros como los de Zeiss-Humphrey (HFA-II) y Octopus, han perfeccionado estrategias perimétricas con el fin de lograr resultados fiables empleando menos tiempo; el SITA de Humphrey y el TOP de Octopus son los más utilizados<sup>156</sup>. Entre ellos existen diferencias técnicas en cuanto a iluminación de fondo y luminancia de los estímulos presentados, por lo que existe una variación de unos 3-4 dB en los datos de sensibilidad retiniana, resultando mayores en los perímetros HFA-II. Sin embargo, los valores de defecto (defecto medio y defecto de los puntos individuales) son comparables entre los perímetros; así, resulta más práctico analizar los mapas de defecto que emplear tablas de conversión para



compararlos<sup>157,158</sup>. Existen estrategias y programas que equiparan los dos perímetros en cuanto a exploración y utilidad en la clínica<sup>156</sup>.

Por lo amplio del tema, nos centraremos en las estrategias perimétricas aplicadas a Octopus, por ser el perímetro utilizado en nuestro estudio.

Los últimos modelos de perímetros comercializados por Octopus han sido la serie 300 con mejoras ergonómicas y en la capacidad de la red, el Octopus 900, con cúpula de 90° y actualizaciones de software periódicas, y recientemente el Octopus 600 enfocado al diagnóstico precoz de glaucoma.

### **1.3.1.1. PROCEDIMIENTOS PERIMÉTRICOS CON OCTOPUS**

#### **1.3.1.1.1. PERIMETRÍA CONVENCIONAL (BLANCO-BLANCO)**

En la clínica diaria la *perimetría automatizada estática (convencional)* ha sustituido a la *perimetría cinética Goldmann* prácticamente en la totalidad de los casos, superando a esta última en la detección de defectos iniciales y progresiones leves. La perimetría cinética se mantiene para el análisis neurológico y de patologías en estado terminal; en Octopus actualmente está disponible en el modelo de la serie 900<sup>159-162</sup>.

La perimetría estática emplea un estímulo blanco sobre fondo blanco<sup>163,156</sup> que mide sensibilidad de contraste, con tamaño fijo (0,43°) e intensidad variable, controlada por el sistema informático. Se chequean varios puntos del CV con una red predeterminada según la estrategia, distribuida por los 24 - 30° centrales,

donde se localizan la mayoría de células ganglionares. Se expresa en decibelios (dB) desde 0 a 50 (escala logarítmica y no lineal de medidas).

#### 1.3.1.1.2. ÍNDICES PERIMÉTRICOS<sup>157,164</sup>.

- *Sensibilidad media (SM) (MS: mean sensitivity)*: Es la media aritmética de las sensibilidades de todos los puntos estudiados.
- *Defecto medio (DM) (MD: mean defect)*: Es la media aritmética de las diferencias de las sensibilidades de cada punto con respecto al valor normal para sujetos de la misma edad (sensibilidad media corregida por la edad, lo que permite comparaciones entre grupos de edades distintos). Es un parámetro independiente de la edad y es el que más se relaciona con el daño global del CV. Sus valores normales oscilan entre -2 y 2 dB. Equivale a la desviación media de Humphrey pero se expresa con el signo cambiado; negativo para Humphrey y positivo en Octopus.
- *Varianza de Pérdida (VP) (LV: loss variance)*: Es el resultado de dividir la suma de las diferencias cuadráticas entre el DM y el encontrado en cada punto en concreto, por el número de casos menos uno. Informa sobre la irregularidad de los defectos del CV. Es baja si el campo visual es uniforme y alta si presenta defectos localizados de diversa profundidad. Es útil para seguir la evolución de los defectos precoces, no así para seguir la evolución de los defectos tardíos del CV, porque se normaliza en los defectos muy profundos. Habitualmente se considera normal si su valor es inferior a 7 dB. Con objeto de facilitar la comparación entre las perimetrías realizadas con Octopus o Humphrey, González de la Rosa introdujo el uso de la raíz

cuadrada de VP (*sLV: square root of loss variance*), es decir, su desviación típica, de esta manera equivaldría a la desviación estándar del patrón de la perimetría Humphrey.

- Varianza de pérdida corregida (*CLV: corrected loss variance*): Es la diferencia entre la VP y la fluctuación RMS (fluctuación patológica menos fluctuación fisiológica)<sup>165</sup>. Es decir, se utiliza la fluctuación a corto plazo determinada durante la perimetría para corregir la VP (se resta a la VP el cuadrado de la fluctuación a corto plazo). Este valor es todavía más sensible para la detección de defectos locales incipientes. Para no aumentar el tiempo de exploración, no se calcula en el programa TOP, pues con un tiempo de exploración inferior a 3 minutos por ojo, se trata de evitar el efecto fatiga y la fluctuación.
- *Curva de Bebie*<sup>166</sup>: Representación acumulativa de la desviación de todos los puntos para visualizar globalmente la distribución de los defectos en relación a la curva de distribución normal (rango de normalidad entre los percentiles 5 y 95, siendo el percentil 50 el valor medio de las respuestas que daría un paciente normal). Un defecto difuso se representará como una depresión generalizada en todos los puntos de la curva paralela a la banda o rango de normalidad, mientras que un defecto localizado será representado como una caída hacia la derecha de la curva. También pueden existir representaciones mixtas según los defectos (*Figura 2*).

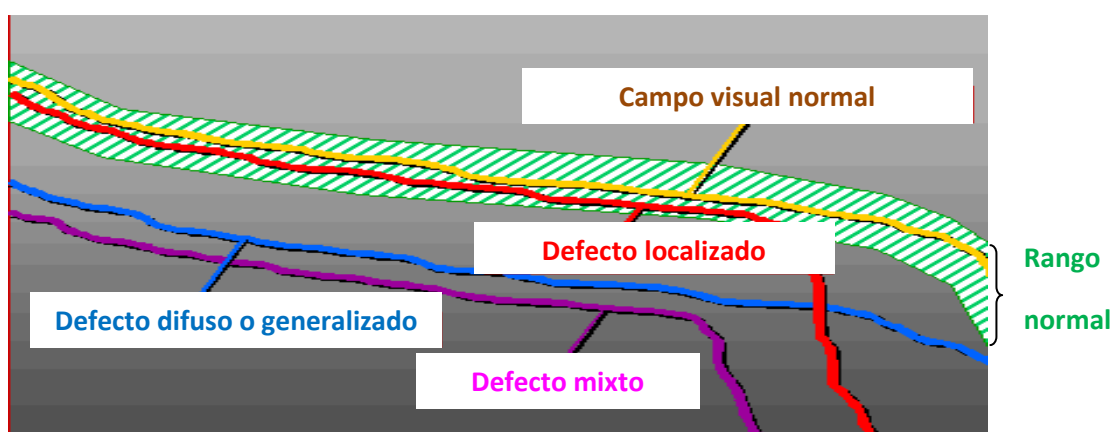


Figura 2. Curva de Bebie

- Indicadores de colaboración (falsos positivos y negativos)
  - *Falsos positivos*: El paciente contesta en ausencia de estímulo. Se muestran elevados si el paciente está ansioso; puede implicar un CV no fiable.
  - *Falsos negativos*: El paciente no responde a un estímulo con intensidad lo suficientemente alta como para ser visto. Pueden indicar falta de atención. Se elevan en glaucomas avanzados con zonas extensas de defectos absolutos. Se tendrán en cuenta de cara a la valoración de la fiabilidad del CV.
- *RF (reliability factor): Factor de fiabilidad*: Es el porcentaje de respuestas falladas. Se calcula a partir del número total de preguntas de prueba y el número de respuestas erróneas. Se considera que no debería ser mayor del 15%.
- *SF (short term fluctuation): Fluctuación a corto plazo*: Es la variabilidad del umbral para una misma localización del CV determinada repetitivamente

durante el mismo examen. Es la media de las desviaciones estándar de los valores de sensibilidad obtenidos en las distintas exploraciones de cada uno de los puntos del CV examinados. Aunque puede aumentar en los pacientes con defectos glaucomatosos, su utilidad es evaluar la fiabilidad de la exploración. Se utiliza también como factor de corrección de la varianza de pérdida para calcular la varianza de pérdida corregida. Puede verse aumentada por la distracción del paciente durante la prueba, o por el estrés. Por el contrario, la fluctuación a largo plazo es la fluctuación fisiológica que se puede observar al estudiar el CV a lo largo de días, semanas o meses. Es mayor en los campos visuales patológicos y depende de factores tanto fisiológicos o incluso por la hora del día a la que se realice la prueba.

Como medir la fluctuación implica prolongar la duración del examen, SF no es calculado en la estrategia TOP (*tendency-oriented perimetry*), con un tiempo de exploración inferior a 3 minutos por ojo para evitar el efecto fatiga y la fluctuación.

#### **1.3.1.1.3. EL APRENDIZAJE Y LA FATIGA COMO EFECTOS A CONSIDERAR AL INTERPRETAR UN CAMPO VISUAL**

- *Efecto aprendizaje*: Mejora los resultados a partir del primer examen perimétrico y puede mejorar los resultados del DM hasta en 2 dB (perimetrías convencionales) en los exámenes posteriores al primero, o simular una mejoría del campo. Esta mejoría puede alcanzar los 3 dB entre

la primera y la quinta exploración, aunque se aminora mucho a partir de la segunda. El mayor tiempo de aprendizaje requerido podría inducir una mayor variabilidad en la VP. Se debe considerar su efecto, sobre todo al usar las estrategias perimétricas rápidas<sup>167</sup>.

- *Efecto fatiga*: Altera la estabilidad de los índices estadísticos del CV, especialmente de la VP debido al deterioro del umbral causado por el agotamiento de la función retiniana al contemplar el fondo de una cúpula perimétrica uniforme y sin contrastes. No sólo disminuye la SM, sino que altera la VP debido a la diferencia de umbrales existentes entre el principio y el final de la prueba. Adicionalmente cuando el paciente está cansado, presenta defectos de atención momentáneos (efecto hipnosis) que provocan caídas transitorias y bruscas del DM, que van a tener su traducción en la VP final<sup>168</sup>.

#### 1.3.1.1.4. ESTRATEGIAS PERIMÉTRICAS

- *Estrategia de umbral completo*: La forma tradicional de búsqueda del estímulo es de manera escalonada (Bracketing). En la primera presentación el estímulo tendrá una intensidad igual a la esperada para un sujeto de la misma edad. Según sea la respuesta al mismo, el siguiente será 4 dB más o menos intenso y luego de producirse la inversión en la respuesta del paciente (visto o no visto), se procede con escalones de 2 dB o incluso de 1 dB.

La disminución del rendimiento del paciente por el efecto fatiga, debido a duración excesiva de los programas perimétricos más utilizados como el 32 de Octopus (media de 15 min en determinar el umbral de 76 puntos, emplea 400 a 600 presentaciones de estímulo, y si se hace la perimetría cinética se puede incrementar hasta 30 min), ha determinado la necesidad de buscar técnicas que permitan acortar el tiempo de examen, así han surgido los estímulos múltiples, el análisis del área de Bjerrum, las modificaciones del “escalón” luminoso entre estímulos, la reducción del número de puntos examinados, la deducción probabilística y la perimetría orientada por tendencias (TOP).

- *Estrategia de umbral completo para baja visión (LVS: low vision specialist):* Comienza con el estímulo más brillante (0 dB) para reducir el tiempo de exploración y continúa con los pasos básicos de la prueba de umbral completo (pasos de 4, 2 y 1 dB).
- *Estrategia dinámica:* Permite un ahorro de tiempo de aproximadamente un 45%, empleando para su realización unos 6-7 minutos, quizás algo mayor en pacientes con defectos profundos. Conserva los pasos de 2 dB para las zonas con defectos moderados o las zonas con valores normales y utiliza pasos mayores en aquellas donde el defecto es mayor. El umbral se cruza sólo una vez y el umbral de cada punto concreto se calcula como la media entre el último punto visto y el último no visto.

- *Estrategia TOP:* Se basa en el hecho de que los puntos del CV están relacionados entre sí, sobre todo los adyacentes. Cada punto es examinado una sola vez, y su respuesta es aplicada no sólo a ese punto en concreto, sino también a los adyacentes<sup>169</sup>.

La estrategia ha sido adaptada para las mallas 32 (regular) y G1 (irregular) del perímetro Octopus y macular<sup>170</sup>. Las mallas son divididas en 4 sub-matrices con puntos repartidos de manera regular en el caso de 32 y en el caso de la malla G1, para ganar simetría, se han añadido ocho puntos paracentrales. La estrategia comienza con el examen de la primera sub-matriz. Para ello, se utilizan intensidades de estímulos equivalentes a la mitad del valor normal, corregido para la edad del sujeto. Tras el examen de la primera sub-matriz, se crea un vector o “escalón” igual a 4/16 del valor de umbral normal, corregido para la edad del sujeto en ese punto. Según la respuesta del paciente (visto o no visto), el vector desplazará la estimación del umbral hacia arriba o hacia abajo. Los vectores son a su vez aplicados a las tres sub-matrices restantes, usando un proceso de interpolación lineal. De esta manera, la respuesta a cada punto es al mismo tiempo aplicada a todos los de su entorno. En el caso de la matriz G1, la interpolación tiene también en cuenta la distancia entre los puntos, ya que la separación entre ellos no es regular. Así se obtiene una serie de valores al final del estudio de la primera sub-matriz que es usada como punto de partida para la segunda fase del examen. La segunda matriz, que está intercalada con la primera, se examina usando las intensidades luminosas calculadas al



final de la primera fase. Del mismo modo que antes, el paciente responderá visto o no visto a cada uno de los estímulos presentados y estas respuestas se aplicarán a las tres sub-matrices restantes mediante interpolación. Los vectores creados serán esta vez 3/16 del valor del umbral normal en cada punto. Las sub-matrices tercera y cuarta son examinadas de la misma manera. Se aplican vectores progresivamente más suaves (2/16 y 1/16 del valor del umbral normal) hasta alcanzar los valores del umbral. Los puntos no vistos en la primera matriz tienen una influencia muy importante en el umbral final, por lo que son examinados dos veces, para evitar que se produzcan falsos negativos en esta fase crítica<sup>171</sup>.

- *Estrategias supraumbrales:* Son estrategias rápidas de despistaje que no cuantifican ni definen el defecto con exactitud pero lo detectan o se aproximan a él. Octopus incorpora dos posibilidades, la estrategia de dos niveles (2-LT) y la de un nivel (1-LT)<sup>157</sup>.

#### **1.3.1.1.5. PERIMETRÍA PULSAR EN EL OCTOPUS 600**

El Octopus de la serie 600 (*Figura 3*) recientemente comercializado en Europa, está enfocado al diagnóstico precoz de glaucoma al incorporar las perimetrías blanco-blanco convencional y Pulsar en un solo perímetro.



Figura 3. Perímetro Octopus 600, enfocado al diagnóstico precoz de glaucoma.

La perimetría Pulsar es un procedimiento perimétrico desarrollado por el grupo del Prof. Manuel González de la Rosa que emplea estímulos que combinan resolución espacial y contraste, bien en movimiento, o bien en pulsos (*Figura 4*). Ha sido diseñada con el objetivo de poder explorar funciones que se alteran de forma precoz en el glaucoma.

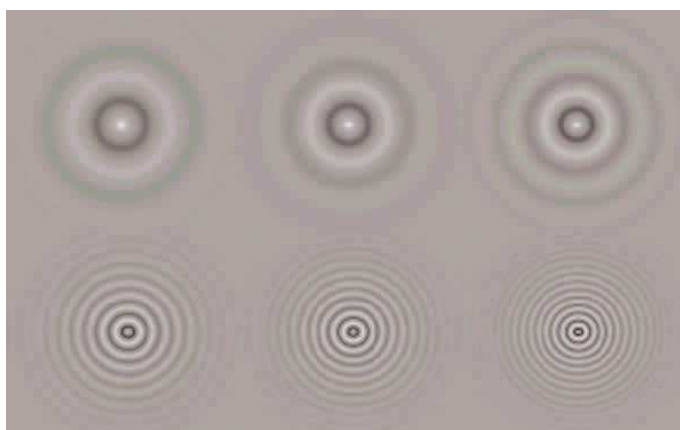


Figura 4. Estímulos utilizados en la Perimetría Pulsar.

Estudios realizados por González de la Rosa y por otros grupos de investigación independientes, han analizado la capacidad diagnóstica para detectar defectos campimétricos precoces, mostrando Pulsar resultados anormales en hipertensos oculares sin signos morfológicos o funcionales de patología, sobre todo en aquellos casos en los que sLV (raíz cuadrada de la varianza de pérdida) de TOP G1, se consideró como valor discriminante<sup>172-175</sup>. La capacidad diagnóstica de Pulsar es aplicable tanto a la detección precoz, especialmente cuando se tiene en cuenta la sLV, como a la detección de progresión. Gracias a su rango dinámico y el reducido efecto aprendizaje es aplicable al estudio de glaucomas incipientes y moderados. En glaucomas avanzados el análisis campimétrico debe limitarse a la zona central, eliminando las áreas con glaucoma absoluto.

#### **1.3.1.2. PERIMETRÍAS NO CONVENCIONALES O SELECTIVAS. CONSIDERACIONES GENERALES**

Intentan mejorar la estrategia de la perimetría automatizada convencional para el diagnóstico más precoz y selectivo, basándose en el principio de la clasificación de las células ganglionares de la retina (CGR) en diferentes subpoblaciones: koniocelular, magnocelular y parvocelular en su proyección hacia el núcleo geniculado lateral; así podemos mencionar la perimetría de onda corta Azul-Amarillo (SWAP: *Short - Wavelength Automated Perimetry*) que estudia la subpoblación celular koniocelular, la perimetría con tecnología de duplicación de frecuencia (FDT: *Frequency Doubling Technology*) la vía

magnocelular de las CGR y la de alta resolución (HPRP: *High Pass Resolution Perimetry*) que se centra en la vía parvocelular. Los estudios iniciales demostraron que estas técnicas eran capaces de detectar defectos glaucomatosos antes que la perimetría blanco-blanco pero con el tiempo esta expectativa no ha sido confirmada<sup>156,176</sup>.

### **1.3.2. PRUEBAS ESTRUCTURALES**

En busca de resultados objetivos que demuestren el daño estructural en las capas de fibras nerviosas que conforman el nervio óptico y considerando que su pérdida y consecuente adelgazamiento son sinónimo de daño en él, en las últimas dos décadas, más allá de la utilización en la práctica clínica de la inicial fotografía analógica que posteriormente evoluciona a la estereofotografía digital para la visualización de papila y CFNR surge el interés por encontrar equipos capaces de obtener imágenes y datos cuantitativos de estas estructuras de forma objetiva y reproducible.

Con las técnicas de imagen, se pueden obtener varias exploraciones en cada sesión, por lo que la variabilidad de la medición se puede calcular, tanto a nivel global como regional, permitiendo identificar automáticamente regiones de la papila y CFNR con cambios que se mantienen constantes más allá de las mediciones a lo largo de varias exploraciones consecutivas y documentar los mismos.

Los estudios con Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), Polarimetría laser (GDx-VCC/ECC, Carl Zeiss Meditec) y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT Stratus, Carl Zeiss Meditec) han demostrado que la disminución del área de anillo neuroretiniano o del espesor de la CFNR se produce a un ritmo rápido en los ojos con glaucoma que progresan frente a los que no progresan, tras evaluar esa evolución mediante estereofotografías o campos visuales<sup>177,178</sup>. Es indispensable para confirmar el cambio producido entre las mediciones conocer la variabilidad de la prueba<sup>179</sup>.

#### **1.3.2.1. TOMOGRAFÍA RETINIANA DE HEIDELBERG (HRT)**

Es un sistema de láser confocal que permite obtener y analizar imágenes tridimensionales de la superficie del nervio óptico y la retina peripapilar, mediante la secuencia de secciones ópticas obtenidas a diferentes profundidades<sup>180</sup> y con la ayuda del plano de referencia situado a 50 micras por debajo de la línea de contorno del borde temporal de la papila, a la altura del haz papilomacular, obtiene y valora el resto de los parámetros<sup>181,182</sup>.

El nuevo modelo de impresión de datos HRT III (*Figura 5*), simplifica la información para su interpretación clínica, los parámetros se ajustan en función de la edad y el tamaño pupilar, mantiene la información del paciente, informa de la calidad de la imagen (0=excelente, 50=muy deficiente), contiene los datos de la excavación, del anillo neuroretiniano y de la CFNR, presentando en color verde la normalidad, en amarillo los valores borderline y en rojo los patológicos<sup>183</sup>. En estudios con HRT III parámetros basales, así como los

índices GPS (*glaucoma probability score*) y MRA (*Moorfields regression analysis*), son predictivos de aparición de alteraciones en el CV de pacientes con glaucoma incipiente o sospechosos de desarrollar glaucoma<sup>184-186</sup>.



Figura 5. Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT III).

### 1.3.2.2. POLARIMETRÍA LÁSER (GDx)

Es un oftalmoscopio asociado a un polarímetro (*Figura 6*), que proyectando un láser diodo de 790 nm polarizado linealmente sobre la retina, el haz polarizado sufre un retraso a su paso a través de la CFNR proporcional al grosor de la misma<sup>180,187,188</sup>. Estudia la papila y un área parapapilar de 40° horizontales y 20° verticales y está dotado de un compensador variable de la polarización corneal (VCC: *Variable Corneal Compensation*)<sup>189-191</sup>, que ha sido mejorado en la versión ECC (*Enhanced Corneal Compensation*) que elimina los artefactos provocados por la dispersión de la luz, tanto en el polo posterior en torno a la CFNR como los artefactos corneales provocados por la cirugía refractiva<sup>192,193</sup>.

La impresión de los resultados del GDx se divide en cuatro apartados: el superior muestra las imágenes del nervio óptico y un gráfico central con diversos parámetros cuantitativos de la CFNR. El segundo es el mapa de grosores que presenta en azul y verde las regiones más delgadas y en amarillo y rojo las más gruesas. El tercero es la escala de grises que representa la desviación de la normalidad de la pérdida de CFNR. El cuarto muestra las distintas zonas de la papila (patrón ISNT), que se salen de la franja de normalidad coloreada<sup>156, 188</sup>.

La última actualización del software incluye un sistema de análisis de progresión y la efectividad del tratamiento<sup>194</sup>. Es una prueba rápida, si necesidad de midriasis, la variabilidad inter-examinador es muy baja y su reproducibilidad es alta<sup>195-197</sup>.



Figura 6. Polarímetro láser (GDx).

### 1.3.2.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

El dispositivo utiliza una luz infrarroja de baja coherencia (820 nm) y funciona de forma similar a una ecografía modo B-scan, analizando señal de luz reflejada en lugar de sonido<sup>198</sup>. La intensidad del reflejo se representa en valores logarítmicos sobre una escala simulada de colores codificados: azul y negro representan menor grosor y colores cálidos como el rojo o el blanco representan tejidos más gruesos. Es una técnica rápida, no invasiva, cómoda para el paciente, calcula el plano de referencia a partir del borde del epitelio pigmentario de la retina, no precisa midriasis (aunque la calidad es mejor con la pupila dilatada), tiene una buena reproducibilidad y proporciona medidas cuantitativas objetivas en breve período de tiempo. Realiza la exploración circular peripapilar y la valoración de la papila. La principal desventaja de los OCT (*Figura 7*) es su ritmo de progresión que impide valorar adecuadamente los criterios de progresión<sup>156</sup>. La nueva tecnología conocida como “dominio espectral” o dominio Fourier” OCT permite



visualizar claramente las estructuras anatómicas y una cuantificación más exacta; además permite la visualización in vivo de la lámina cribosa, especialmente cuando se utiliza el modo de profundidad de imagen mejorado EDI (*Enhanced Depth-Imaging*)<sup>199</sup>, siendo una técnica muy prometedora pero muy joven, de ahí que se precise mayor tiempo para establecer el papel real de la lámina cribosa en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, así como la influencia de distintos factores y las implicaciones pronósticas de los hallazgos<sup>200-203</sup>.



Figura 7. Tomógrafo de coherencia óptica (OCT).

## **2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS**

---

### **2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

El glaucoma es una enfermedad crónica, progresiva y asintomática que tiene como consecuencia una pérdida irreversible de la visión. Cuando da síntomas, el deterioro de la función visual es importante. La detección de los primeros defectos del campo visual con la perimetría convencional precisa de la pérdida irrecuperable, a pesar de la instauración de un tratamiento efectivo, de un gran número de fibras nerviosas. Una perimetría convencional blanco-blanco detecta pérdidas del campo visual cuando ya existe entre un 30% y un 50% de fibras nerviosas dañadas; es decir, la enfermedad ya está instaurada una vez que se detectan escotomas por perimetría blanco-blanco. Sin embargo, antes de que se produzca el daño neuronal debe haber alteraciones a nivel bioquímico o funcional. De ahí la importancia del diagnóstico precoz en el glaucoma.

El HTO, como sospechoso de glaucoma, está en el primer peldaño dentro del espectro del “glaucoma continuum”, donde la presencia de factores de riesgo puede ir generando la conversión a glaucoma o no; el “status de riesgo” o incremento en relación al riesgo, es fundamental para su diagnóstico precoz, seguimiento y tratamiento oportuno.

Actualmente los estudios en el diagnóstico precoz del glaucoma tratan de detectar la enfermedad en fase preclínica, cuando el daño producido sea el menor posible y se pueda controlar y detener el daño progresivo de la enfermedad. Los métodos

dedicados al diagnóstico precoz se agrupan en dos tendencias, métodos de diagnóstico subjetivo y métodos de diagnóstico objetivo.

El estudio funcional del campo visual mediante perimetría Pulsar y el estudio estructural mediante Polarimetría láser, ambas objetos de este trabajo, desempeñan un papel importante en este diagnóstico temprano de la enfermedad.

Con la perimetría Pulsar, mediante el estudio selectivo de determinadas subpoblaciones neuronales, se trata de detectar el daño funcional antes de lo que lo hacen las perimetrías blanco-blanco convencionales. Teóricamente, estas subpoblaciones neuronales son poco numerosas y existiría una menor superposición de campos receptivos, lo que determina que pérdidas menos importantes en cuanto al número de células dañadas puedan representar una mayor significación funcional. Además, estas subpoblaciones poseen características diferenciales que hacen que puedan ser estudiadas con independencia del resto.

En los estudios estructurales, el análisis papilar y de las capas de fibras nerviosas ha puesto de manifiesto que las alteraciones de éstas tiene una mayor sensibilidad para determinar la progresión de la enfermedad hacia defectos perimétricos; de hecho, el daño en las fibras del nervio óptico en el glaucoma incipiente a menudo no es detectado por las perimetrías convencionales. La Polarimetría láser, como estudio estructural, puede detectar cambios en el

espesor de la CFNR en etapas iniciales donde la valoración del riesgo de conversión del HTO a glaucoma es fundamental.

La ventaja del diagnóstico precoz del glaucoma es el establecimiento del tratamiento oportuno en pacientes cuyos factores de riesgo los hagan más susceptibles al desarrollo de la enfermedad tratando de evitar la pérdida de visión que afecta su calidad de vida.

## **2.2. OBJETIVOS**

El objetivo de esta tesis es valorar la rentabilidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser (GDx) en el diagnóstico precoz de glaucoma en pacientes hipertensos oculares con perimetría blanco-blanco (TOP G1) normal.

Los objetivos concretos de esta tesis son los siguientes:

1. Determinar la rentabilidad diagnóstica (Sensibilidad y Especificidad, áreas y curvas ROC) de las perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser en pacientes hipertensos oculares.
2. Identificar los puntos de corte de los índices perimétricos de Pulsar y de los parámetros estructurales de la Polarimetría láser que aportan una Sensibilidad y Especificidad en equilibrio y la mayor Sensibilidad cuando se exige una alta Especificidad, próxima al 95%.

3. Evaluar la capacidad diagnóstica de las perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser en pacientes hipertensos oculares con mayor riesgo de desarrollar glaucoma de acuerdo a su espesor corneal, valores de PIO y necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico.
4. Identificar los índices perimétricos de Pulsar y los parámetros estructurales de la Polarimetría láser GDx cuya combinación ofrezca la mejor rentabilidad diagnóstica en pacientes hipertensos oculares con mayor riesgo de desarrollar glaucoma por espesor corneal, valores de PIO o necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico.

### 3. MATERIAL Y MÉTODO -

Se han estudiado inicialmente dos grupos de pacientes a los que se les realizaron las pruebas funcionales perimetría blanco-blanco TOP G1 y perimetría Pulsar, y la prueba morfológica o estructural Polarimetría láser.

Todos los sujetos presentaron perimetría blanco-blanco TOP G1 normal (valores de DM < 2dB y de VP < 7 dB). Los grupos de estudio conformaron una base de datos de 57 controles sanos y 131 pacientes HTO (PIO  $\geq$  21 mmHg en 2 tonometrías de aplanación). Dentro de este grupo inicial de HTO se selecciona otro grupo de 46 pacientes que queda definido como HTO con alto riesgo de conversión a glaucoma por presentar cifras de PIO > 25 mmHg (2 tonometrías de aplanación) y paquimetría < 555 micras ó tratamiento antiglaucomatoso tópico. Los HTO de alto riesgo formarán parte también de la base de datos y junto con el grupo sano de 57 controles contribuirán mediante un segundo análisis a valorar la rentabilidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y la Polarimetría láser.

Sólo los resultados de un ojo de cada sujeto se introdujeron en la base de datos. En el caso de que ambos ojos reunieran los criterios de inclusión, se seleccionó el ojo derecho. Sobre esta base de datos se aplicaron los puntos de corte obtenidos del análisis de curvas ROC, el modelo de regresión logística y el análisis de validez de criterios.

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

### **3.1. DISEÑO**

Se trató de un estudio transversal de una población de pacientes HTO y un grupo control.

En la 1ª visita se reclutaron los pacientes HTO, para lo que se recurrió al registro de pacientes de la consulta de diagnóstico precoz del Servicio de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El grupo control se estableció a partir de personas que acudieron a la consulta de Oftalmología para revisiones (refracción, fondo de ojo, etc.), que no presentaban patología oftalmológica y que aceptaron participar en el estudio.

Tanto en el grupo de HTO como en el grupo control se consideró como criterio de exclusión el no tener patología oftalmológica significativa. Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían experiencia perimétrica previa, y papila de características normales. Se excluyeron tanto en el grupo de controles como en el de HTO aquellos pacientes que presentaran una papila sospechosa de ser glaucomatosa por su morfología.

Se ha tomado como “gold standard” la perimetría blanco-blanco Octopus TOP G1. Como se ha referido previamente, todos los pacientes incluidos tanto en el grupo de HTO como en el de controles presentaban valores de VP de TOP G1 inferiores a 7 dB. Como el objetivo de esta tesis doctoral es analizar la capacidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y la Polarimetría láser en el diagnóstico precoz del glaucoma, se ha centrado en el estudio de los HTO, con perimetría convencional y nervio óptico normales; es decir se trató de detectar precozmente el defecto campimétrico con las perimetrías TOP G1 y Pulsar y el morfológico con

la Polarimetría láser en HTO. Al ser un análisis limitado únicamente a HTO es posible que la Sensibilidad y Especificidad de los diferentes índices perimétricos y parámetros estructurales analizados sea diferente a los encontrados en otros estudios en los que se incluyen pacientes con glaucomas incipientes. De ahí la importancia de establecer en este caso el punto de corte en la VP < 7 dB en la perimetría blanco-blanco<sup>204,205</sup>.

## **3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS**

### **3.2.1. GRUPO DE CONTROLES**

#### **3.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- PIO < 21 mmHg (2 tonometrías de aplanación).
- Morfología papilar normal.
- Perimetría blanco-blanco normal (DM < 2dB y VP < 7 dB). (Perimetría Octopus TOP G1).

#### **3.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Agudeza visual corregida inferior a 0.5 de lejos.
- Defectos de refracción superiores a 3 dioptrías esféricas y 1.5 dioptrías de astigmatismo.
- Ángulo estrecho en la exploración gonioscópica (inferior a grado III, según la clasificación de Shaffer).



- Fondo de ojo patológico: membrana epirretiniana (MER), DMAE, desprendimiento de retina, cicatrices de láser por fotocoagulación láser.
- Diámetro pupilar inferior a 3 mm.
- Patología o cirugía ocular en los 6 meses previos.
- Opacidades cristalinas significativas que dificultaran la realización del campo visual o la valoración del fondo de ojo y que condicionaran una agudeza visual inferior a 0.5.
- Atrofia peripapilar.
- Diabetes mellitus, enfermedades vasculares.
- Enfermedades neurológicas o medicación concomitante que dificultaran o alteraran la realización de la perimetría.
- No fiabilidad perimétrica.
- Incumplimiento de los criterios de fiabilidad de la Polarimetría láser.

### **3.2.2. GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES**

En este grupo se incluyen de forma global todos los pacientes hipertensos oculares, se incluyeron pacientes de la Consulta de Diagnóstico Precoz de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

### **3.2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- PIO  $\geq$  21 mmHg (2 tonometrías de aplanación) sin tratamiento hipotensor tópico o pacientes con diagnóstico de HTO bajo tratamiento antiglaucomatoso tópico y con registro en su historia clínica de PIOs  $>$  21 mmHg en al menos 2 exploraciones realizadas en diferentes visitas.
- Morfología papilar normal.
- Perimetrías blanco-blanco TOP G1 normales.
- Experiencia perimétrica previa.

### **3.2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Los mismos criterios tenidos en cuenta para el grupo control.
- HTO secundarias.
- Paquimetrías por encima de 590 micras, valor determinado considerando la media de 3 medidas.

### **3.2.3. - GRUPO DE HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO**

Este grupo se selecciona a partir del grupo descrito previamente como HTO. Para subclasificar a los HTO en alto riesgo de desarrollar glaucoma valoramos los estudios de riesgo del Ocular Hypertension Study Group (OHTS)<sup>21,206</sup> y las guías de orientación actuales en el manejo inicial del paciente HTO y glaucoma de la

Sociedad Europea de Glaucoma<sup>207</sup>, La Sociedad Americana de Oftalmología<sup>208</sup>, y las guías clínicas del Servicio Nacional del Reino Unido<sup>209</sup>. Aplicado a nuestro grupo de HTO, determinamos como criterios para clasificar al grupo de HTO de alto riesgo de convertirse a glaucoma, los siguientes:

#### **3.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- PIO > 25 mmHg (2 tonometrías de aplanación) y paquimetría < 555 micras o tratamiento antiglaucomatoso tópico.
- Perimetrías blanco-blanco TOP G1 normales.
- Experiencia perimétrica previa.

#### **3.2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Los mismos criterios tenidos en cuenta para el grupo control.
- HTO que no cumplan los criterios de inclusión según valores de PIO y paquimetría.

### **3.3. PROTOCOLO DE EXPLORACION**

Se realizaron las tres pruebas diagnósticas el mismo día, siempre con un tiempo de reposo entre cada una de ellas de al menos 10 minutos. El intervalo de diferencia entre la visita de inclusión y la segunda visita en la que se realizaron la perimetría Octopus TOP G1, Pulsar y Polarimetría láser siempre fue inferior a un mes y sin que las condiciones clínicas de los pacientes cambiaran en ese periodo de tiempo.

### **3.3.1. - EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA COMPLETA PREVIA. PRIMERA VISITA**

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa en la primera visita incluyendo:

- Historia clínica completa con los antecedentes familiares y personales; específicamente la existencia de antecedentes de glaucoma, hipotensión o hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, y medicación concomitante y los antecedentes personales oftalmológicos (traumatismos, cirugías oculares previas, tratamientos oftalmológicos, etc.).
- Determinación de agudeza visual y refracción. La determinación de la agudeza visual se realizó con el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi, Seiko, Japón). La refracción objetiva se realizó mediante refractómetro automático (Nidek ARK-700, Nidek, Japón).
- Biomicroscopia, con lámpara de hendidura (Haag-Streit 900, Bern, Suiza).
- Paquimetría ultrasónica (Ultrasound Pachymetric Analyzer Modelo P55, Paradigm Medical Industries, Inc, USA).
- Tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins tipo MK2, Clement Clarke international, Essex, Inglaterra), tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa.

- Gonioscopia (Volk three mirror ANF. Diagnostic/Laser Lens. Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA) utilizando Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, F.07104 Annonay, France) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa.
- Fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF), previa dilatación de la pupila con colirio de tropicamida (10 mg/ml), prestando especial atención a la papila.

### **3.3.2. SEGUNDA VISITA**

- Perimetría blanco- blanco Octopus TOP G1 (Octopus 1-2-3, Haag-Streit, AG, Bern, Switzerland; antes Interzeag AG, Schlieren-Zürich. Switzerland ).
- Perimetría Pulsar (prototipo que hace un año ha sido comercializado dentro del nuevo Octopus 600).
- Polarimetría laser (GDx-VCC, Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, California, EE.UU; antes Laser Diagnostic Technologies, Inc., San Diego, CA, EEUU).
- Tonometría de aplanación.

## **3.4. PERIMETRÍA**

La perimetría Octopus TOP G1 se realizó con la corrección de lejos y la perimetría Pulsar con la corrección de cerca. Se hicieron exploraciones de ambos ojos con un breve descanso entre ambas perimetrías.

### **3.4.1. PERIMETRIA BLANCO-BLANCO**

Esta prueba se realizo utilizando el perímetro Octopus 1-2-3 con estrategia TOP G1.

#### **3.4.1.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS**

Para el estudio comparativo se ha tenido en cuenta:

- . Sensibilidad Media (SM).
- . Defecto medio (DM).
- . Varianza de Pérdida (VP).

### **3.4.2. PERIMETRÍA PULSAR**

Para este estudio se ha empleado la estrategia TOP. Se han usado estímulos de color blanco en pulsos de fase - contrafase a 30 Hz y perimetría de modulación temporal (programa T30W).

#### **3.4.2.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS**

En el estudio comparativo se ha tenido en cuenta:

- . Sensibilidad Media (SM).
- . Defecto medio (DM).
- . Varianza de Pérdida (VP).

### **3.5. POLARIMETRÍA LÁSER**

Para realizar la Polarimetría láser se empleó el GDx-VCC. Todas las exploraciones se realizaron bajo las mismas condiciones de luminosidad y con dilatación de la pupila. En el primer paso el aparato compensó la birrefringencia del segmento anterior con el método descrito por Zhou y Weinreb<sup>210</sup>, basándose en el patrón de retardo de la región macular (magnitud y eje). Todos los exámenes fueron de alta calidad (mayor de 7) centrados en el nervio óptico, con imágenes perfectamente enfocadas e iluminadas de manera uniforme sin artefactos por movimiento. En caso de no cumplir los requisitos de calidad la prueba fue repetida.

#### **3.5.1. PARÁMETROS ESTRUCTURALES**

El software del GDx-VCC basándose en los valores de retardo dentro del círculo de cálculo peripapilar ofrece el parámetro promedio TSNIT. Otros parámetros analizados en nuestro estudio fueron: NFI, promedio del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar superior, promedio del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar inferior y desvest TSNIT o desviación de medidas de espesores entre diferentes sectores . El percentil 95 fue usado como punto de corte para clasificar la CFNR como dentro de límites normales (valor de 0 a 30) o en la frontera (valores de 31-50). El 99% de confianza fue usado como punto de corte para valores fuera de límites normales (51-100). Por tanto se analizaron 5 parámetros dados por el instrumento:

- Promedio TSNIT.
- Promedio superior.
- Promedio inferior.
- Desvest TSNIT.
- NFI.

## **3.6. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LOS EQUIPOS**

### **3.6.1. PERÍMETRO OCTOPUS 1-2-3**

El perímetro Octopus 1-2-3, actualmente comercializado por Haag-Streit, AG, Bern, Switzerland ofrece una serie de ventajas respecto a otras perimetrías convencionales, entre ellas destacan: tamaño pequeño y ligero, y el efecto de la iluminación ambiental no influye en los resultados como los perímetros tradicionales de cúpula, por el sistema que utiliza para la proyección de estímulos (*Figura 8*). Además, la óptica del instrumento crea el estímulo como si fuese proyectado desde el infinito, por lo que la prueba se realiza con la corrección de lejos.





Figura 8. Perímetro Octopus 1-2-3.

- Utiliza una escala de estímulos con 41 niveles logarítmicos (de 0 a 40 dB, correspondientes a 4000 y 0.4 asb.) sobre un fondo de 31,4 asb, localizado en un infinito óptico. El tamaño del estímulo Goldmann III tiene una duración de 100 mseg. El perímetro estudia los 30 grados centrales del campo visual. El tiempo entre estímulos depende de la respuesta del paciente, cuanto más rápida es la velocidad de respuesta, más rápida es la presentación de los estímulos. El control de fijación del paciente se lleva a cabo a través de una cámara de infrarrojos que produce una imagen de video en una pequeña pantalla, además el examen se detiene automáticamente si se produce una pérdida de fijación.

- Desde el monitor del aparato se controlan tanto los menús para la selección de los programas como los movimientos y centrado del ojo a estudiar. Consta de un joystick que permite regular la altura del aparato para alinearlo con el ojo, sin tener que mover al paciente.
- Los resultados son presentados en escalas de color en función de la profundidad del escotoma, así como en tablas numéricas. Proporciona los valores estadísticos habituales en este tipo de instrumentos, tales como comparación con valores normales, sensibilidad media, defecto medio, varianza de pérdida, falsos positivos, falsos negativos, etc. El campímetro debe estar conectado a un ordenador que permita almacenar la base de datos, y a una impresora para imprimir los resultados de la prueba.
- El perímetro consta de varios programas. El más empleado es el G1X, programa diseñado para pacientes con glaucoma, que ha sido el utilizado para la exploración de los sujetos en el presente trabajo.
- La distribución de los puntos en el programa G1X es asimétrica: están distribuidos de forma que siguen el patrón de distribución de las fibras nerviosas en la retina, pues es donde se encuentran mayoritariamente los defectos glaucomatosos en el campo visual.
- Los puntos están más concentrados en el área paracentral, donde la separación es de tan sólo 2,8 grados. Se exploran los 30º centrales mediante 59 puntos, lo que permite un tiempo de ahorro del 30% con respecto a los programas de Octopus (programa 32) que exploran 74

puntos, sin que se pierda ninguna información imprescindible en el diagnóstico de escotomas glaucomatosos.

- Los puntos se exploran en 4 fases, de forma que los más importantes son explorados en las 2 primeras, de forma que cuando se ha completado tan sólo el 50% del campo visual, se dispone ya del 80% de la información, dejando los puntos que dan menos información al final de la prueba, cuando el paciente puede estar ya más cansado.

### **3.6.2. PERÍMETRO PULSAR**

El perímetro Pulsar utilizado en esta tesis (*Figura 9*) es un prototipo desarrollado por el Profesor Manuel González de la Rosa y con el que hemos trabajado de forma conjunta desde principios del 2000. Este prototipo sirvió de base para desarrollar el actual programa Pulsar que ha sido incluido en el recientemente comercializado perímetro Octopus 600, que además de la perimetría Pulsar permite el análisis del campo visual mediante perimetría blanco-blanco convencional, incluyendo el programa TOP G1 entre otros y el análisis de progresión con el software de progresión EyeSuite (*Figura 3*).



Figura 9. Prototipo de Perímetro Pulsar utilizado.

El prototipo de perímetro Pulsar consta de una pantalla de alta resolución de 21 pulgadas fotométricamente calibrada con una resolución de 1.600 x 1.200 píxeles, frecuencia vertical de 60 Hz y temperatura de color de 6500° K. Esto permite el examen de 66 puntos en el campo visual central: 30 grados en las regiones temporal y nasal, y 24 grados en las regiones superior e inferior. Consta, además de una unidad de control desde donde se maneja la base de datos, de una mentonera adaptable y de un botón de respuesta.

Sobre la pantalla de alta resolución se proyectan estímulos redondos con un diámetro de 5° y duración de 500 msec que poseen la forma de una onda que va disminuyendo su amplitud hacia los extremos, con una luminancia media igual a la del fondo. El estímulo ha sido diseñado para mantener el mismo nivel de contraste en todos sus bordes con el objetivo de evitar respuestas específicas de

aquellas células que selectivamente se activan ante una determinada orientación (*Figura 4*).

La onda del estímulo puede ser modulada para distintas funciones visuales, como son:

- Resolución espacial: emplea una escala de 12 niveles logarítmicos entre 0,5 y 6,3 ciclos por grado.
- Contraste: 32 niveles logarítmicos entre 3% y 100%.
- Sumación temporal: oscilaciones de fase - contrafase a 10, 15 ó 30 Hz.
- Velocidad de movimiento centrífugo: emplea una escala de 11 niveles logarítmicos entre 2 y 20 ciclos por segundo.
- Color: Permite la presentación de estímulos blancos, azules, rojos y verdes.

La perimetría Pulsar utiliza una escala combinada que varía resolución espacial y contraste al mismo tiempo (*Figura 10*). La escala está compuesta de 36 unidades logarítmicas de resolución espacial y contraste (unidades src). La dificultad del estímulo se incrementa paralelamente tanto para la resolución espacial como para el contraste. La escala varía desde 0,5 ciclos/seg de resolución espacial y 100 % de contraste (nivel 0 src de escala) hasta 6,3 ciclos/seg de resolución espacial y 6 % de contraste (nivel 35 src de escala). La frecuencia de presentación de estímulos se adapta a la velocidad de respuesta del paciente, y además existen retardos aleatorios entre los estímulos para evitar respuestas rítmicas.

Se puede obtener una representación gráfica de la isla de sensibilidades en los individuos a estudiar. Se muestran parámetros como los umbrales empleados, la escala de grises, la sensibilidad media (MS) y el defecto medio (MD), ejemplo de ello se puede apreciar en las Figuras 11 y 12.

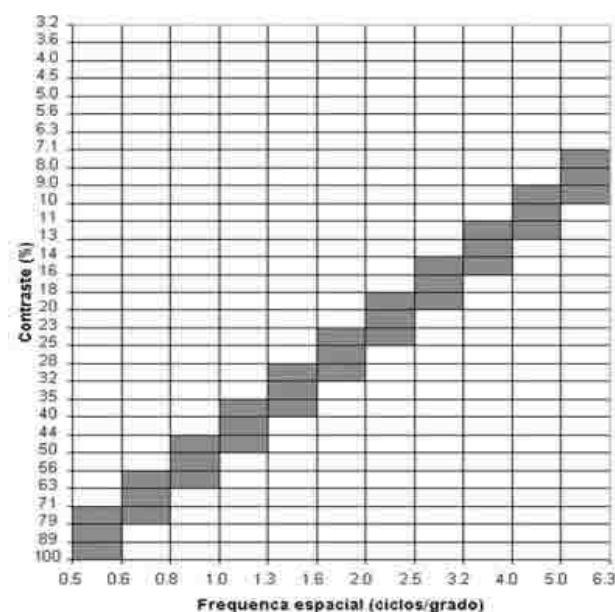


Figura 10. Escala combinada de resolución espacial y contraste.

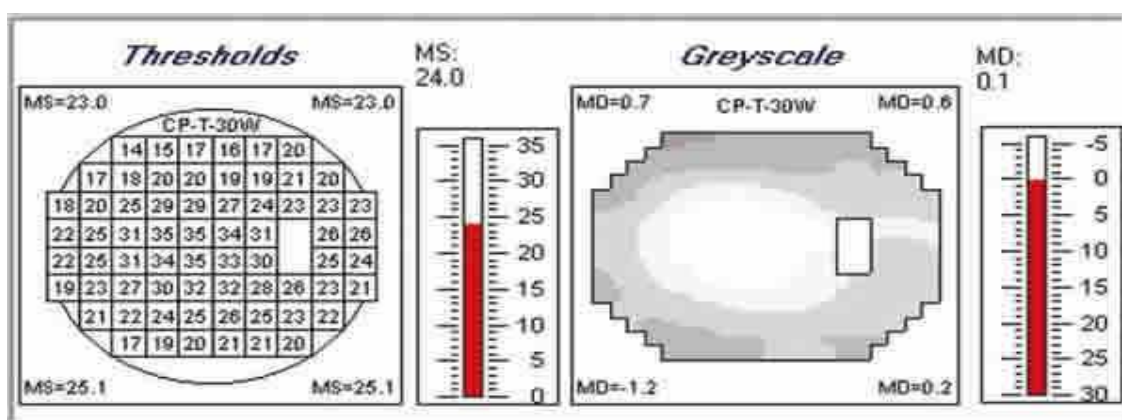


Figura 11. Isla de sensibilidades obtenida por perimetría Pulsar en individuo normal. Thresholds: umbrales; Greyscale: escala de grises; MS: sensibilidad media; MD: defecto medio.

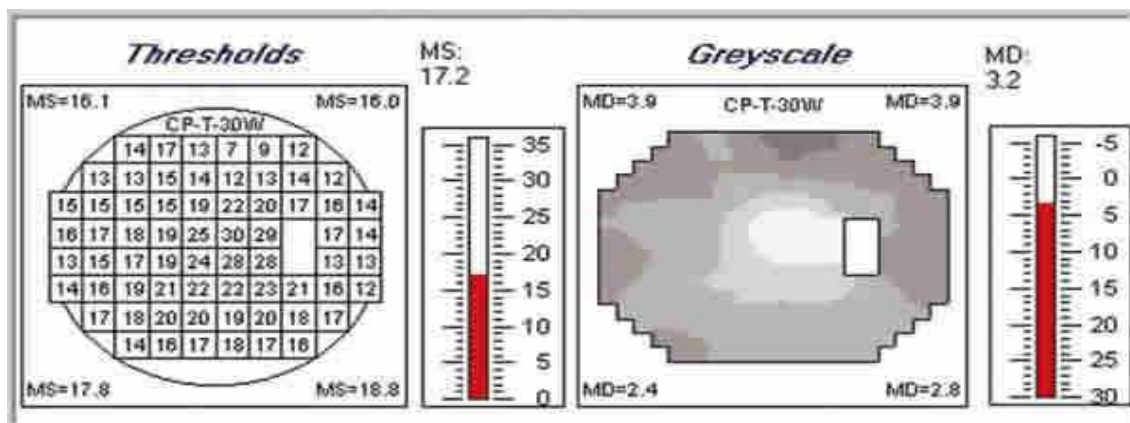


Figura 12. Isla de sensibilidades obtenidas por perimetría Pulsar en paciente HTO (hipertenso ocular). Thresholds: umbrales; Greyscale: escala de grises; MS: sensibilidad media; MD: defecto medio.

### 3.6.3. POLARÍMETRO LÁSER (GDx)

Aunque en el *Apartado 1.3.2.2.* de la Introducción hemos hecho referencia a este polarímetro ampliaremos sus especificaciones técnicas. Como se ha comentado previamente, la versión VCC ha sido mejorada en la versión ECC, en nuestro estudio utilizamos la versión VCC, al ser la disponible en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos cuando se inició esta tesis doctoral. (Figura 13).



Figura 13. Polarímetro láser (GDx-VCC).

GDx es un polarímetro láser que permite obtener imágenes de la retina basándose en las propiedades polarizantes de la CFN. Se utiliza un láser de longitud de onda 780 nm, el cual proyecta un haz de rayos que escanea la CFNR. Atravesando la capa de fibras, es reflejado en las capas inferiores y luego vuelve a atravesar nuevamente las fibras en su viaje de vuelta. Por ser estas últimas un medio birrefringente, el haz es separado en un par de haces. Estos dos rayos viajan a diferente velocidad, llamado retardo, que está directamente correlacionado con el espesor de la capa de fibras nerviosas (*Figura 14*).



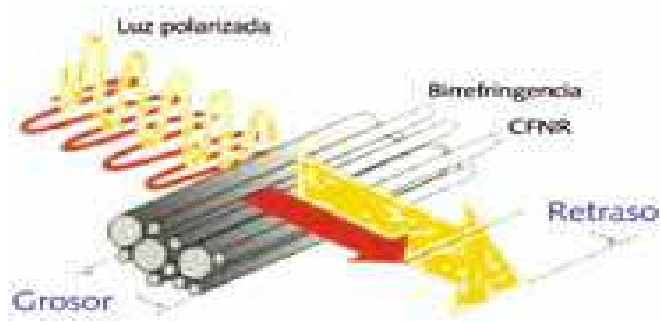


Figura 14. Mecanismo de funcionamiento de la Polarimetría láser.

El GDx realiza un barrido de más de 16.000 puntos en el área peripapilar, tiene un área de medición de 15 x 15 y recoge información del espesor de la CFNR y genera imágenes del nervio óptico y de ésta. Los resultados son comparados con una base de datos de pacientes normales. De esta forma es fácil detectar si el paciente presenta alguna alteración en la CFNR.

Es de fácil uso y no es necesaria la dilatación pupilar, a pesar de ello, decidimos en nuestra exploración la dilatación pupilar para obtener imágenes más nítidas y de suficiente calidad para ser analizadas por el software del aparato.

Los gráficos y tablas son de fácil interpretación. La buena reproducibilidad del GDx permite un seguimiento de los cambios a lo largo del tiempo. Una impresión seriada nos mostrará la progresión de las áreas específicamente dañadas y permite obtener estudios de un mismo paciente; además permite examinar no sólo a los pacientes sospechosos de glaucoma, sino a todos los que presentan hipertensión ocular. Con él queda demostrada la reducción del espesor de la CFNR con la edad.

Si la calidad de la imagen es menor que 7/10 es recomendable repetir la prueba. Se deben evitar las zonas de atrofia peripapilar, así como los cruces de los vasos para obtener medidas correctas. Para ello, no hay que situar el anillo próximo a la papila. Hay que señalar que las opacidades cristalínianas no suelen afectar a la medición, a no ser que se trate de cataratas maduras, pero lo que sí puede inducir a errores son los leucomas, las córneas sometidas a cirugía refractiva o el implante de lentes intraoculares.

En la *Figura 15* se puede observar cómo se visualiza la impresión aportada por el polarímetro. En la parte superior se recoge la información demográfica del paciente, incluyendo fecha de nacimiento y antecedentes. Esta información se compara con la base de datos normativa. A cada lado se completan los análisis de cada ojo de forma independiente, comenzando con las imágenes funduscópicas. Los siguientes paneles evidencian los mapas que reflejan el retraso. Los colores siguen una escala en la que los colores brillantes, cálidos (amarillo, naranja, rojo) representan mayor espesor; y los colores fríos, oscuros (negro, azul) representan espesores más finos. Un ojo sano muestra una distribución típica de “reloj de arena” de colores cálidos localizados superior e inferiormente, y colores fríos en zona nasal y temporal. La falta de colores cálidos corresponde a la capa más delgada de la CFNR. En ojos sanos el retraso se localiza adyacente a los vasos sanguíneos superior e inferior más gruesos de la CFNR, si bien puede existir variabilidad de apariencia de la CFNR. En ojos glaucomatosos el retraso es debido a la pérdida de fibras nerviosas adyacentes a

los vasos sanguíneos gruesos, especialmente superotemporal e inferotemporal de la cabeza del nervio óptico.

Los próximos recuadros representan los mapas de desviación que facilitan la observación de defectos de haz de la CFNR y áreas de anormalidad. Comparan el valor del retraso en “superpíxeles” con áreas de la base normativa. Cada superpixel representa la media de 16 píxeles individuales (4x4). Únicamente los superpíxeles cuyo valor se encuentren por debajo del 5º percentil, seguirán el código de color; azul oscuro para aquellos que se encuentren por debajo del 5º percentil, azul claro para los que se encuentren por debajo del 2º percentil, amarillo para los que estén por debajo del 1º percentil y rojo por debajo del 0,5º.

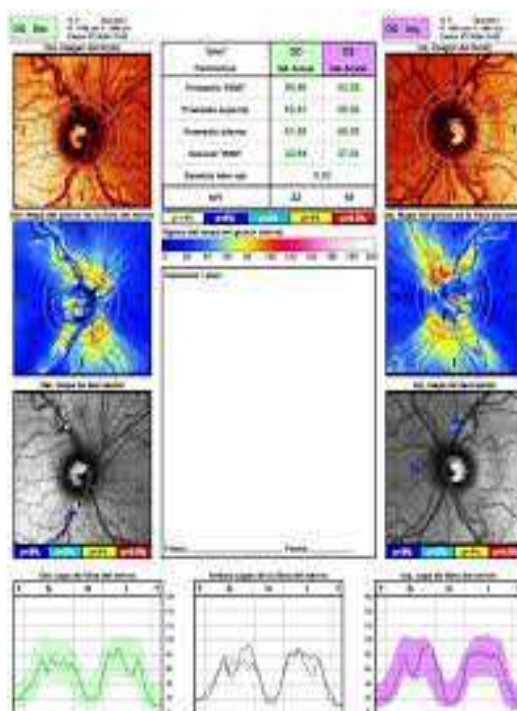


Figura 15. Hoja de impresión de GDx.

En la parte más inferior de la impresión aparecen los dibujos TSNIT (temporal-superior-nasal-inferior-temporal) que representan el espesor peripapilar de la CFNR alrededor de la medida del círculo, que es aproximadamente 3.2 mm de diámetro en un ojo emétrope. Se representa un área sombreada en doble joroba que representa el rango normal del 95% del dibujo de la TSNIT, reflejando cada ojo por separado y en el centro, en otro panel, se comparan los dos ojos, superponiéndose los dibujos de sus TSNIT.

**Parámetros estructurales:** Son un resumen de las medidas basadas en el espesor de la CFNR dentro de un círculo de cálculo. Estos parámetros son comparados con una base de datos y son cuantificados en términos de probabilidad de normalidad. Los valores normales son mostrados en color verde, mientras que para los valores anormales se utilizan los mismos colores que en el mapa de desviación.

Los cinco TSNIT parámetros son:

- Promedio TSNIT (TSNIT average): Es el espesor medio de la CFN alrededor del círculo de cálculo.
- Promedio superior (superior average): Es el espesor medio en los 120° de la región superior del círculo de cálculo.
- Promedio inferior (inferior average): Es el espesor medio en los 120° de la región inferior del círculo de cálculo.
- Desvest TSNIT (TSNIT SD). Esta medida nos indica la diferencia de espesores en unas zonas y otras. En un ojo sano hay gran diferencia del

espesor en las zonas nasal y temporal con las zonas superior e inferior. Por tanto, en el gráfico se observa que la cumbre de la función está bastante alejada de los puntos más bajos. En cambio, este valor es menor en ojos glaucomatosos donde hay pérdidas de fibras en las zonas superior e inferior.

- Simetría inter-ojo (Inter-eye Symmetry): Nos indica la simetría entre las funciones de ambos ojos. Los valores van desde -1 a 1, estando los valores cercanos a 1 cuando se trata de un ojo sano. Este parámetro es importante en glaucoma, ya que un ojo suele estar más afectado que el otro.
- NFI (The Nerve Fiber Indicator). Es una medida global basada en el mapa de espesores. Con un simple número representa si estamos ante un ojo sano o uno patológico. Los valores del NFI van desde 1 hasta 100, indicando:
  - ♦ 1-30: normal.
  - ♦ 31-50: sospechoso.
  - ♦ Más de 51: glaucomatoso.

Este parámetro no está codificado por colores sino en una escala absoluta.

### **3.7. METODO ESTADISTICO**

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS versión 15.0 para Windows.

Las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias. Las

variables cuantitativas se resumieron con su media y desviación estándar (DE), en caso de seguir una distribución normal; y mediana y rango intercuartílico para las no paramétricas.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada uno de los grupos de diagnóstico mediante el test de la t de Student (en distribuciones que se aproximan a la distribución normal) y de la U de Mann Whitney para las variables no paramétricas. Se ha contrastado la hipótesis de homogeneidad de varianzas cuando ha sido necesario.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos, recogidos en la bibliografía.

Se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) para determinar el punto de corte que mejor discrimina casos de controles, teniendo en cuenta nuestra intención de maximizar la Especificidad (con un 95 % de Especificidad o con Sensibilidad y Especificidad en equilibrio siempre dando preferencia a la segunda). En todos los casos se calculó el intervalo de confianza al 95 %.

Debido a la similitud entre controles e hipertensos oculares, por el estadio tan precoz en la que se encuentran los segundos; se analizó la base de datos excluyendo del análisis a los hipertensos oculares más leves, en función de estos criterios de inclusión: PIO > 25 mmHg con paquimetría < 555 micras o tratamiento antiglaucomatoso tópico pautado. Se realizaron análisis de validez de criterios de los parámetros detectados como significativos ( $p < 0,05$ ), o con cifras de p próximas a 0,05 en el estudio de las áreas bajo la curva ROC, para los puntos de

corte que presentaron una Especificidad por encima del 95% y un buen promedio entre Sensibilidad y Especificidad. Se calcularon Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos Positivo, Negativo y Valor Global de la Prueba; además de las Razones de Verosimilitud Positiva y Negativa.

Se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico ROC de la combinación de los parámetros de perimetría Pulsar y Polarimetría laser (GDx), que resultaron ser significativos o cercanos a la significación en los análisis anteriores; mediante la realización de dos modelos de regresión logística. Se calcularon los índices de validez: Sensibilidad, Especificidad y Cocientes de Probabilidad Positivo y Negativo. En todos los casos se calculó el intervalo de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0.05.

## 4. RESULTADOS -

### 4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

#### 4.1.1 - PRIMERA DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES

En la *Tabla 1* se muestra la distribución de los grupos de estudio según su clasificación en HTO y controles. En las *Tablas 2-4* se refleja el comportamiento de cada grupo clasificado, según edad, sexo, PIO y resultados en paquimetría.

##### 4.1.1.1. Grupos de estudio según *DIAGNÓSTICO*

En total fueron examinados 188 pacientes; 57 conformaron el grupo control (30,3 %) y 131 el grupo de hipertensos oculares (69,7 %) (*Tabla 1*).

**Tabla 1. Distribución de los grupos de estudio según su diagnóstico**

Primera distribución	Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Grupos de Estudio	C	57	30,3
	HTO	131	69,7
Total		188	100,0

C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares



#### 4.1.1.2. Grupos de estudio según **EDAD** -

En el grupo control la edad media fue  $55,32 \pm 10,85$  años, mientras que en los HTO fue de  $53,85 \pm 12,22$  años, no existiendo diferencias significativas en su distribución ( $p = 0,404$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de los grupos de estudio según la edad;  $p = 0,404$**

VARIABLE	GRUPO DE ESTUDIO	MEDIA	DE
Edad (años)	C	55,32	10,85
	HTO	53,85	12,22

C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares, DE: Desviación estándar.

#### 4.1.1.3. Grupos de estudio según **SEXO**

Tampoco existieron diferencias significativas en la distribución en cuanto al sexo ( $p = 0,704$ ). El grupo control estuvo conformado por 27 hombres (47,4 %) y 30 mujeres (52,6 %); y el de HTO, por 66 hombres (50,4 %) y 65 mujeres (49,6 %) (Tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de los grupos de estudio según el sexo;  $p = 0,704$**

SEXO	Grupos de estudio				Total	%
	C	%	HTO	%		
Hombres	27	47,4	66	50,4	93	49,5
Mujeres	30	52,6	65	49,6	95	50,5

C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares.

#### 4.1.1.4. Grupos de estudio según PIO

Los valores de PIO por grupos mostraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) con un valor de media en el grupo control de  $18,44 \pm 2,12$  mmHg; mientras que en el grupo de HTO fue de  $22,03 \pm 3,67$  mmHg (Tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de los grupos de estudio según PIO;  $p < 0,001$**

VARIABLE	SEXO	N	Media	DE
PIO	C	57	18,44	2,12
	HTO	131	22,03	3,67

PIO: Presión intraocular, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar, C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares.

#### 4.1.1.5. Grupos de estudio según **PAQUIMETRÍA**

El estudio del grosor corneal mediante paquimetría evidenció igualmente diferencias significativas ( $p=0,002$ ) entre el grupo HTO y control. La media de la paquimetría en el grupo control fue de  $579,07 \pm 40,13$  micras; mientras que en el grupo de HTO fue de  $560,11 \pm 30,53$  micras (Tabla 5).

**Tabla 5: Distribución de los grupos de estudio según la paquimetría;  $p=0,002$**

VARIABLE	GRUPO DE ESTUDIO	N	Media	DE
PAQUIMETRÍA	C	57	579,07	40,13
	HTO	131	560,11	30,53

N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar, C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares.

#### 4.1.2. - SEGUNDA DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES

Se conforma este segundo grupo de estudio, distribuyéndolo en: hipertensos oculares de alto riesgo (HTO-AR) (PIO > 25 mmHg y paquimetría < 555 micras; o con tratamiento antiglaucomatoso tópico) seleccionado a partir del grupo de HTO inicial, y controles sanos. Dentro del grupo de HTO inicial (131 pacientes), 46

constituyeron el grupo de alto riesgo de desarrollar glaucoma; es decir, un 35,11 % del grupo de HTO. Se mantiene en esta segunda distribución, el mismo grupo control.

#### 4.1.2.1 Grupos de estudio según **DIAGNÓSTICO**

De un total de 103 pacientes; 46 conforman el grupo de HTO-AR (44,7 %) y 57 (30,3 %) el grupo inicial de controles (*Tabla 6*).

**Tabla 6. Distribución de los grupos de estudio según su diagnóstico**

Segunda distribución	Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Grupos de Estudio	C	57	30,3
	HTO - AR	46	44,7
Total		103	100,0

C: Grupo control, HTO-AR: Grupo de hipertensos oculares de alto riesgo.

#### 4.1.2.2. Grupos de estudio según **EDAD**

Manteniendo la media de edad del grupo control:  $55,32 \pm 10,85$  años, en el grupo de HTO-AR esta variable se comporta con un valor medio de  $54,76 \pm 11,24$  años, no evidenciándose diferencias significativas en su distribución ( $p = 0,502$ ) (*Tabla 7*).

**Tabla 7. Distribución de los grupos de estudio según la edad;  $p = 0,502$**

VARIABLE	GRUPO DE ESTUDIO	MEDIA	DE
Edad (años)	C	55,32	10,85
	HTO - AR	54,76	11,24

C: Grupo control. HTO-AR: Grupo de hipertensos oculares de alto riesgo.

#### 4.1.2.3. Grupos de estudio según **SEXO**

El grupo de HTO-AR queda distribuido en 24 hombres (23,30 %) y 22 mujeres (21,36 %) en relación a 27 hombres (47,4 %) y 30 mujeres (52,6 %) que presenta el grupo control. Esta distribución en cuanto al sexo no presentó diferencias significativas ( $p = 0,728$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8. Distribución de los grupos de estudio según sexo;  $p = 0,728$ .**

SEXO	Grupos de estudio				Total	%
	C	%	HTO-AR	%		
Hombres	27	47,4	24	23,30	51	49,51
Mujeres	30	52,6	22	21,36	52	50,48

C: Grupo control, HTO-AR: Grupo de hipertensos oculares de alto riesgo.

#### 4.1.2.4. Grupos de estudio según **PIO** -

La PIO por grupos no tiene diferencias significativas ( $p = 0,12$ ), con un valor de media en el grupo control de  $18,44 \pm 2,12$  mmHg; mientras que en el grupo de HTO-AR fue de  $22,65 \pm 3,78$  mmHg (*Tabla 9*).

**Tabla 9. Distribución PIO según el grupo de estudio. Valor de  $p = 0,12$**

VARIABLE	SEXO	N	Media	DE
PIO	C	57	18,44	2,12
	HTO-AR	46	20,43	3,78

PIO: Presión intraocular, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar, C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares.

#### 4.1.2.5. Grupos de estudio según **PAQUIMETRÍA**

Los resultados estadísticos según paquimetría muestran diferencias significativas ( $p = 0,001$ ) entre grupos. La media en el grupo control fue de  $579,07 \pm 40,13$  micras; mientras que en el grupo de HTO-AR fue de  $550,64 \pm 39,44$  micras (*Tabla 10*).

**Tabla 10: Distribución de los grupos de estudio según paquimetría;  $p=0,001$**

VARIABLE	GRUPO DE ESTUDIO	N	Media	DE
PAQUIMETRÍA	C	57	579,07	40,13
	HTO-AR	46	550,64	39,44

N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar, C: Grupo control, HTO-AR: Grupo de hipertensos oculares de alto riesgo.

## **4.2. - PRIMERA DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS: - HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES -**

### **4.2.1. - ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO TOP G1 (OCTOPUS)**

Se analiza la distribución de los índices perimétricos de la perimetría blanco-blanco TOP G1 de Octopus en el grupo control y en el de HTO (*Tabla 11*). El estudio estadístico de contraste muestra un valor de DM próximo a la significación estadística ( $p=0,055$ ). Para SM y VP el valor de p fue 0,363 y 0,458 respectivamente (*Tabla 12*).

**Tabla 11. Distribución de los índices perimétricos de la perimetría blanco-blanco TOP G1 (Octopus) en HTO y controles**

PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO TOP G1 (OCTOPUS)	Grupo de Estudio	N	MEDIA	MEDIANA	DE	Percentil 25	Percentil 75
SM	C	57	27,52	27,50	1,07	26,90	28,30
	HTO	131	27,38	27,30	1,32	26,50	28,10
DM	C	57	-0,21	-0,30	1,07	-0,95	0,40
	HTO	131	0,06	0,10	1,02	-0,70	0,70
VP	C	57	3,38	2,70	2,67	1,80	4,40
	HTO	131	3,38	3,10	1,95	1,90	4,40

SM: Sensibilidad media, DM: Defecto medio, VP: Varianza de pérdida, C: Grupo control, HTO: Grupo de Hipertensos oculares, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar.

**Tabla 12. Estadística de contraste de los índices perimétricos de la perimetría blanco-blanco TOP G1 (Octopus) en HTO y controles**

ÍNDICES PERIMÉTRICOS PERIMETRÍA BLANCO-BLANCO TOP G1 (OCTOPUS)	p
SM	0,363
DM	0,055
VP	0,458

SM: Sensibilidad media; DM: Defecto medio; VP: Varianza de pérdida.



#### 4.2.2. ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR

En la *Tabla 13* se recoge la distribución de los resultados de los distintos índices examinados de la perimetría Pulsar en el grupo control y en el de hipertensos oculares. Al contrastar ambos grupos de estudio, los valores de estos índices no mostraron diferencias estadísticamente significativas (SM,  $p = 0,850$ ; MD,  $p = 0,366$  y VP = 0,789) (*Tablas 14*).

**Tabla 13. Perimetría Pulsar. Distribución de los índices perimétricos en HTO y controles**

PERIMETRÍA PULSAR	GRUPO DE ESTUDIO	N	MEDIA	MEDIANA	DE	Percentil 25	Percentil 75
SM	C	57	18,94	19,10	2,33	18,20	20,50
	HTO	131	18,98	19,20	2,31	17,60	20,50
DM	C	57	1,27	0,80	2,10	-0,10	1,95
	HTO	131	1,39	1,30	1,87	0,00	2,40
VP	C	57	6,79	5,76	4,82	4,00	8,41
	HTO	131	6,95	5,76	4,60	4,00	8,41

SM: Sensibilidad media, DM: Defecto medio, VP: Varianza de pérdida, C: Grupo control, HTO: Grupo de hipertensos oculares, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación estándar.

**Tabla 14. Estadística de contraste de los índices perimétricos de la Perimetría Pulsar en HTO y controles**

ÍNDICES PERIMÉTRICOS PERIMETRÍA PULSAR	p
SM	0,850
DM	0,366
VP	0,789

SM: Sensibilidad media, DM: Defecto medio, VP: Varianza de pérdida.

#### **4.2.3. PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LA POLARIMETRÍA LÁSER**

La media de valores de cada parámetro estudiado con la Polarimetría láser en ambos grupos aparecen en la *Tabla 15*. Al valorar la significación estadística de los resultados tampoco se obtienen diferencias estadísticamente significativas (promedio TSNIT,  $p=0,444$ ; promedio superior,  $p=0,733$ ; promedio inferior,  $p=0,221$ ; desvest TSNIT,  $p=0,878$ ; NFI,  $p=0,973$ ) (*Tabla 16*).

**Tabla 15. Polarimetría láser. Distribución de los parámetros en HTO y controles**

POLARIMETRÍA LÁSER (GDx)	GRUPO DE ESTUDIO	N	Media	DE
Promedio TSNIT	C	57	56,15	6,04
	HTO	131	55,46	5,46
Promedio superior	C	57	67,00	8,05
	HTO	131	67,44	8,15
Promedio inferior	C	57	65,42	8,01
	HTO	131	63,82	8,31
Desvest TSNIT	C	57	22,41	4,46
	HTO	131	22,29	5,22
NFI	C	57	18,81	8,85
	HTO	131	18,76	9,79

C: Grupo control, HTO: Grupo de Hipertensos oculares, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación Estándar. Promedio TSNIT: Espesor medio de la CFNR (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal). Promedio Superior: Espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo. Promedio Inferior: Espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo. Desvest TSNIT: Desviación Estándar Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal: Valor de la modulación del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo. NFI (Nerve fiber indicator) Indicador global del espesor total de la CFNR.

**Tabla 16. Prueba T para igualdad de medias de los parámetros de la Polarimetría láser en HTO y controles**

PARÁMETROS DE LA POLARIMETRÍA LÁSER	Prueba T para la igualdad de medias			
	p	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
Promedio TSNIT	0,444	0,69	-1,08	2,45
Promedio superior	0,733	-0,44	-2,98	2,10
Promedio inferior	0,221	1,60	-0,97	4,18
Desvest TSNIT	0,878	0,12	-1,44	1,68
NFI	0,973	0,05	-2,93	3,03

Promedio TSNIT: Espesor medio de la CFNR (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal). Promedio superior: Espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo. Promedio inferior: Espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo. Desvest TSNIT: Desviación Estándar Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal: Valor de la modulación del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo. NFI (Nerve fiber indicator) Indicador global del espesor total de la CFNR.

#### **4.2.4. - CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA PERIMETRÍA PULSAR Y EN LA POLARIMETRÍA LÁSER**

Se han calculado las curvas y áreas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de los dos índices perimétricos de Pulsar y los cinco parámetros estructurales de la Polarimetría láser

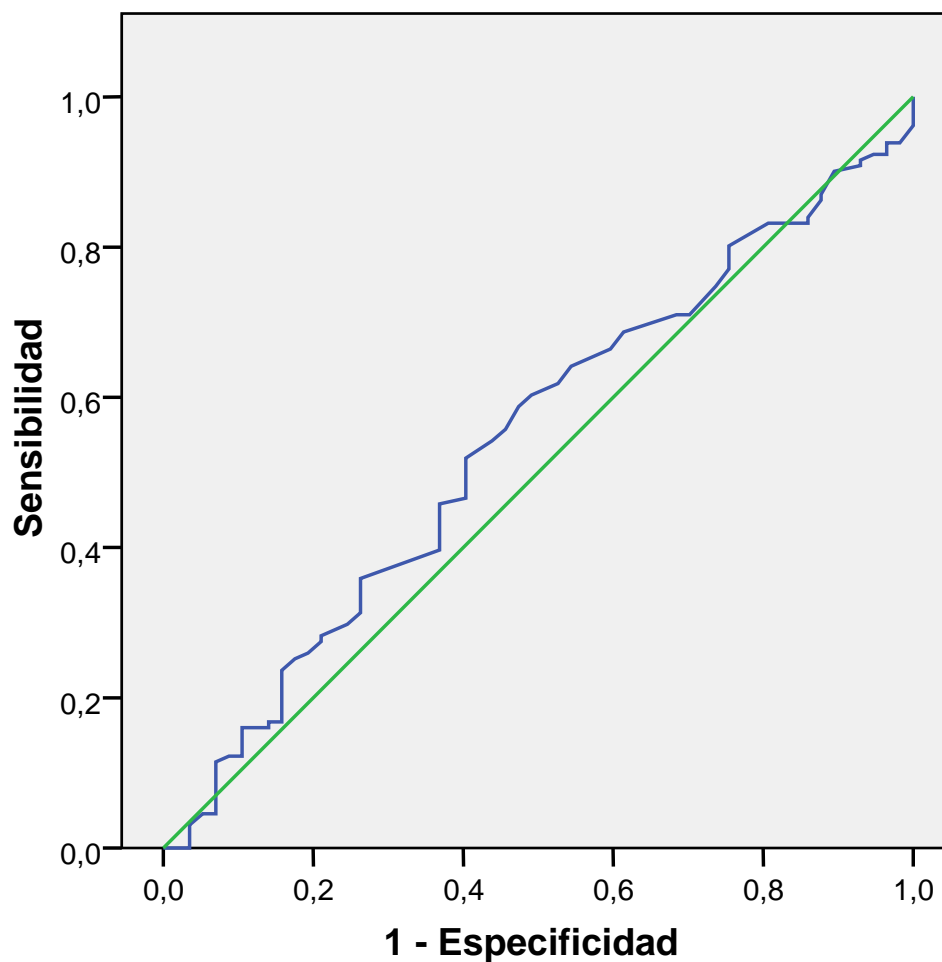
##### **♦ *Curvas de Rendimiento Diagnóstico (ROC) en la perimetría Pulsar***

En la perimetría Pulsar no se han obtenido diferencias significativas entre el grupo de hipertensos oculares y el grupo control en los índices perimétricos analizados (DM:  $p = 0,366$ ; VP:  $p = 0,790$ ) (*Gráficas 1 y 2*).

##### **♦ *Curvas de Rendimiento Diagnóstico (ROC) en la Polarimetría láser***

En la Polarimetría láser tampoco se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos de estudio en los cinco parámetros estudiados: promedio TSNIT ( $p = 0,788$ ), promedio superior ( $p = 0,642$ ), promedio inferior ( $p = 0,358$ ); desvest TSNIT ( $p = 0,853$ ) y NFI ( $p = 0,837$ ) (*Gráficas 3 - 7*).

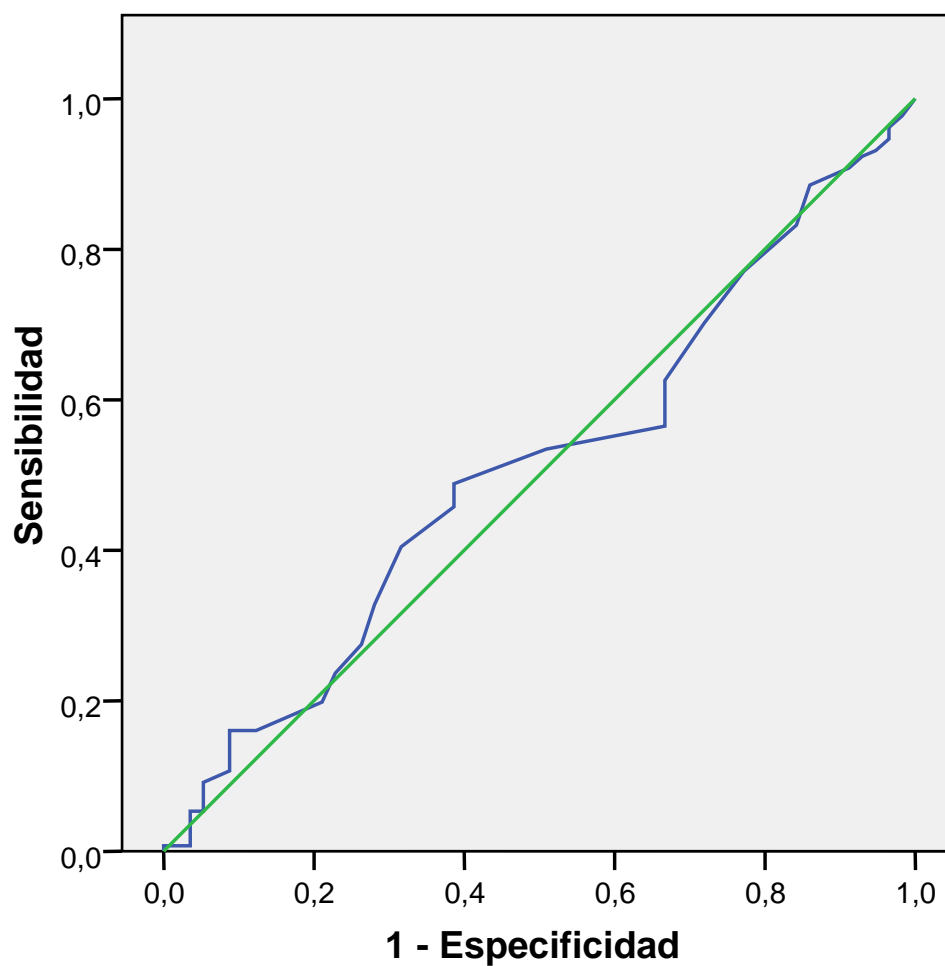
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,542	0,366	0,453	0,630

**GRÁFICA 1. Curva y área ROC de DM de Pulsar**

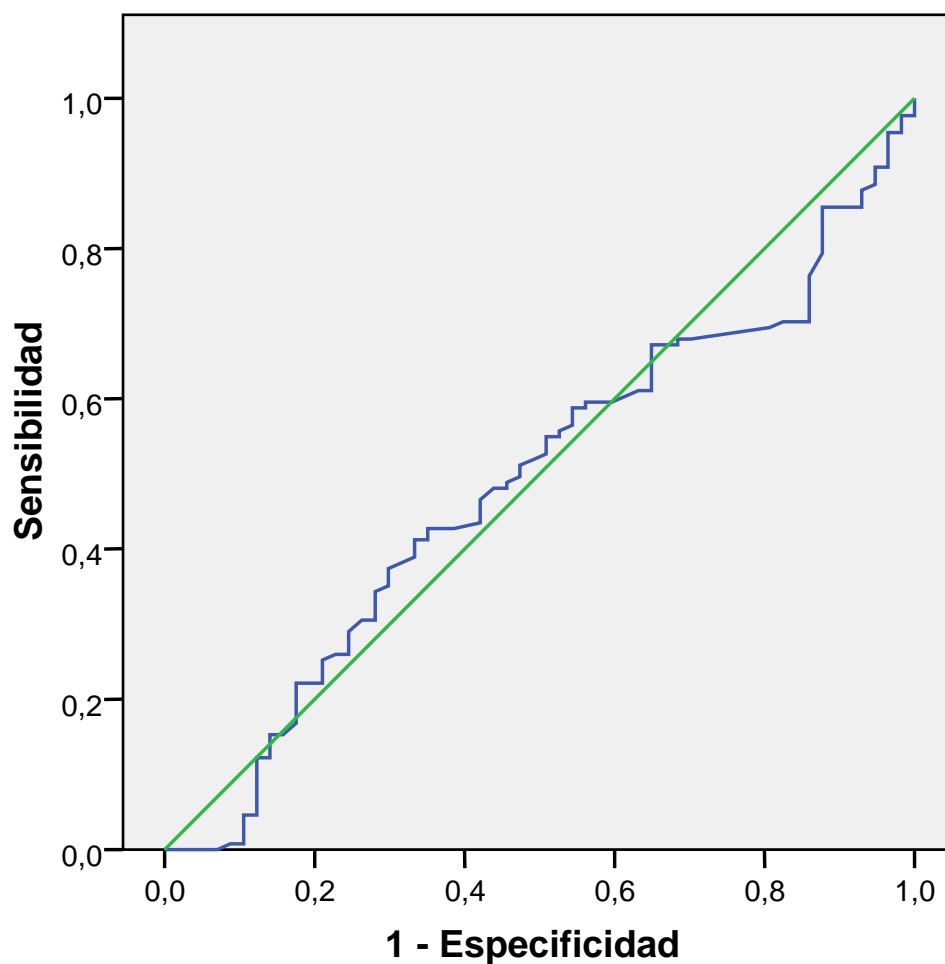
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,512	0,790	0,424	0,601

**GRÁFICA 2. Curva y área ROC de VP de Pulsar**

### Curva ROC

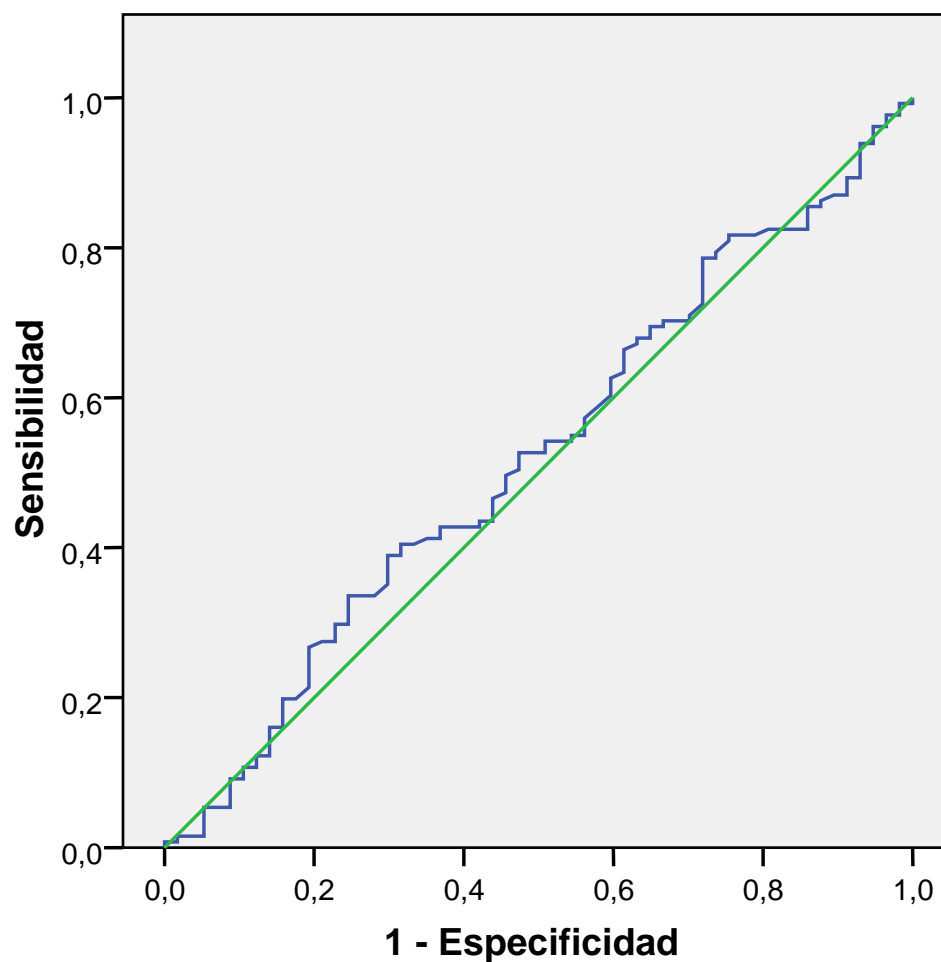


Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,488	0,788	0,399	0,576

**GRÁFICA 3. Curva y área ROC de promedio TSNIT de la Polarimetría láser**



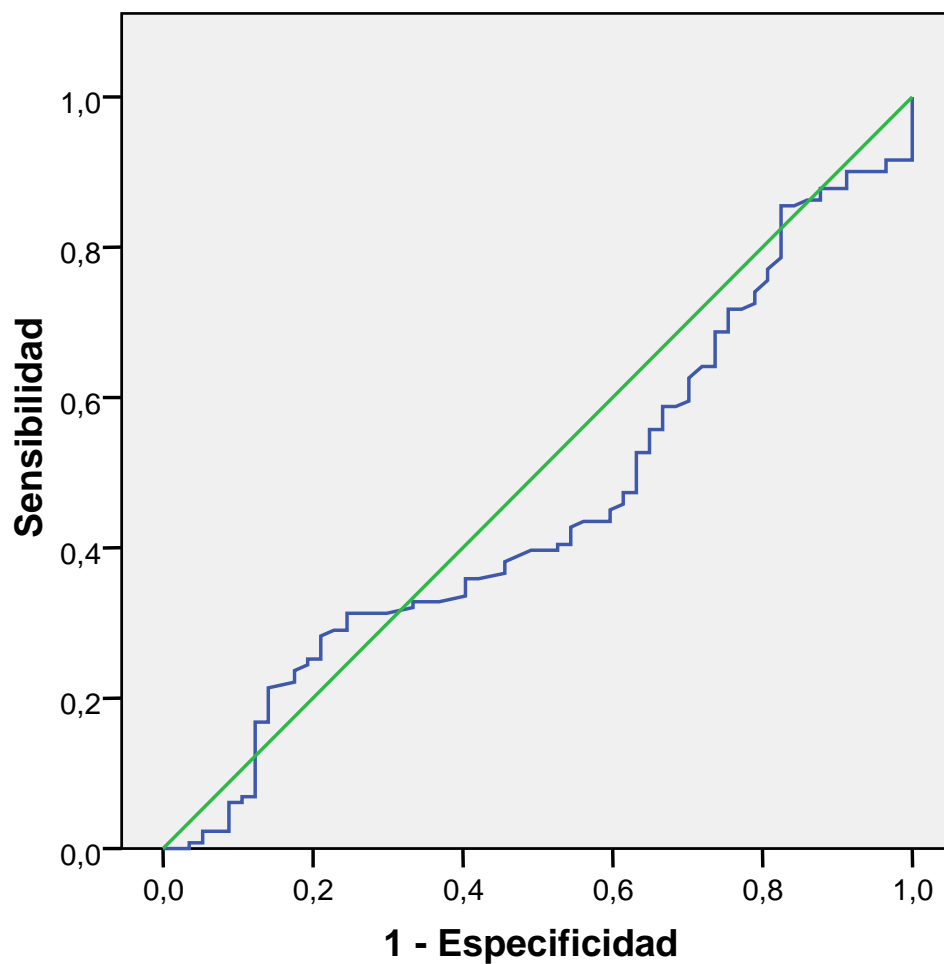
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,521	0,642	0,432	0,611

**GRÁFICA 4. Curva y área ROC de promedio superior de la Polarimetría láser**

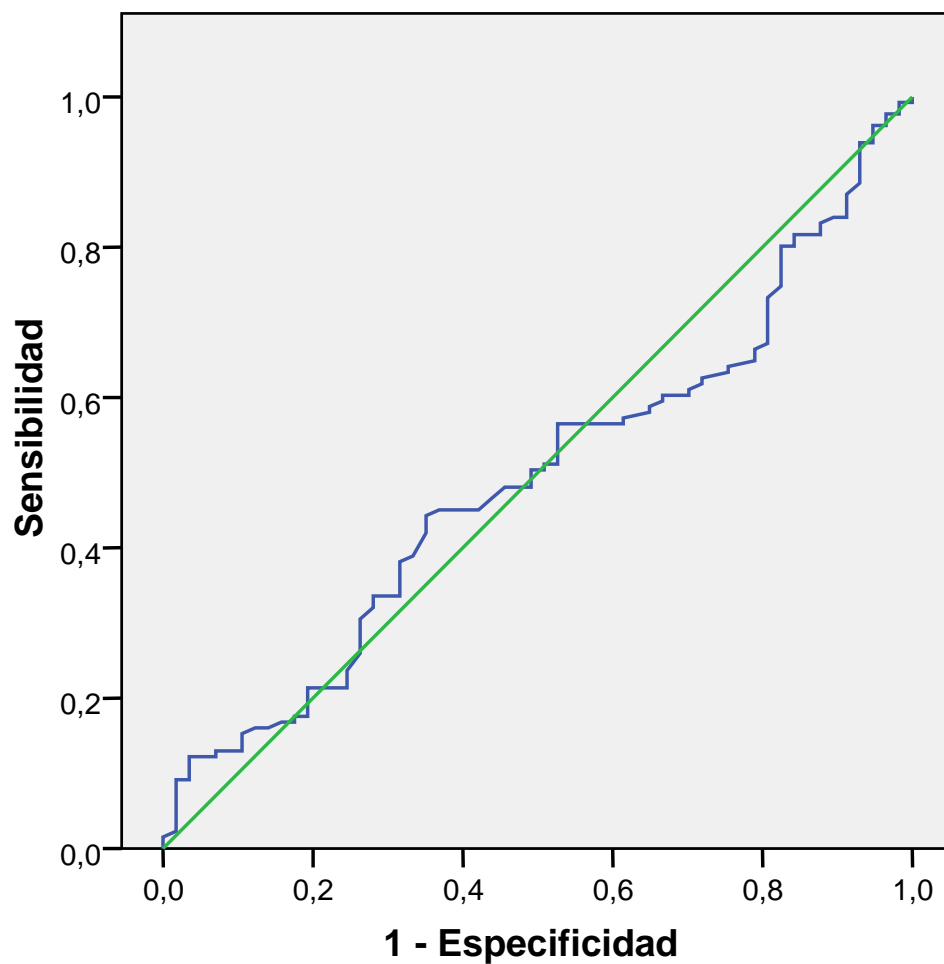
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,458	0,358	0,370	0,546

**GRÁFICA 5. Curva y área ROC de promedio inferior de la Polarimetría láser**

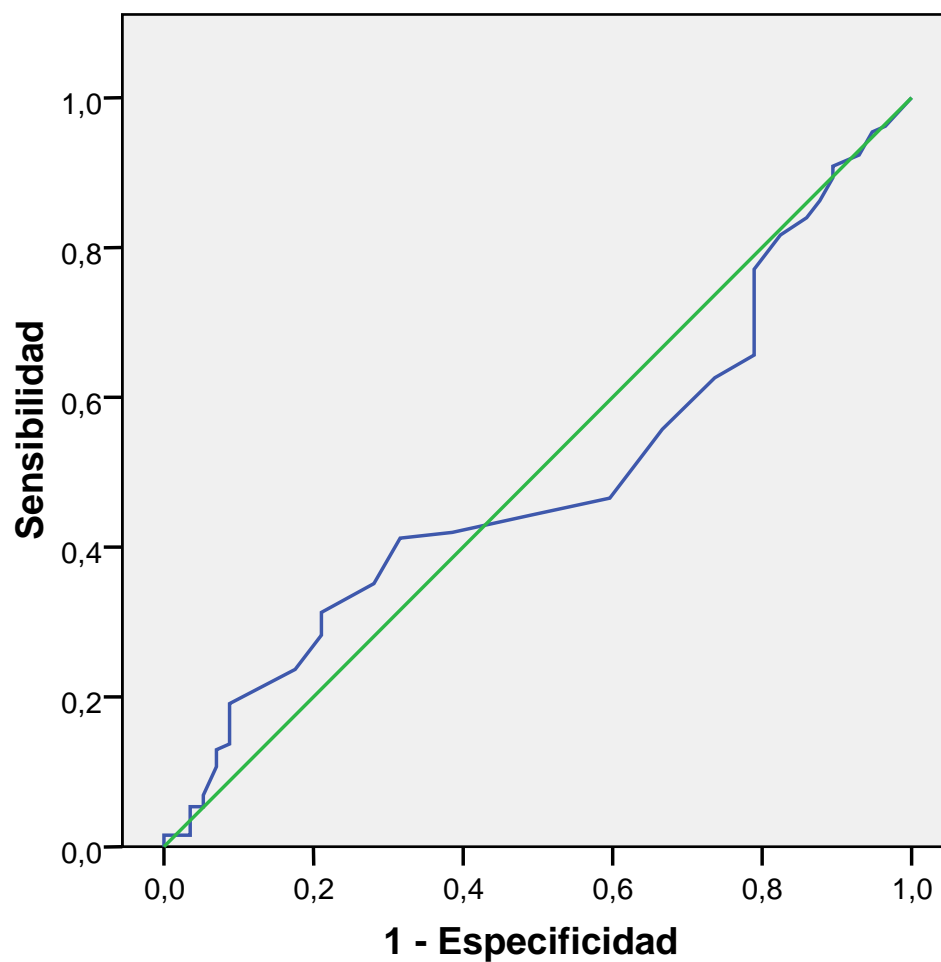
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,491	0,853	0,405	0,578

**GRÁFICA 6. Curva y área ROC de desvest TSNIT de la Polarimetría láser**

### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,491	0,837	0,404	0,577

GRÁFICA 7. Curva y área ROC del NFI de la Polarimetría láser

### 4.3. - SEGUNDA DISTRIBUCIÓN DE GRUPOS: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES

#### 4.3.1. ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR

En la perimetría Pulsar al analizar el defecto medio (DM) el valor de la mediana en el grupo control fue de 0,80 src (0,00 - 1,90 src); mientras que en el grupo de los HTO de alto riesgo fue de 1,60 src (0,40 - 3,00 src). La varianza de pérdida (VP) alcanzó una mediana de 5,76 src tanto en el grupo control como en el de HTO de alto riesgo, con un rango de valores de 4,00 a 8,41 y de 4,00 a 9,00 src respectivamente (*Tablas 17*).

**Tabla 17. Perimetría Pulsar. Distribución de los índices perimétricos en HTO de alto riesgo y controles**

PERIMETRÍA PULSAR	GRUPO DE ESTUDIO	N	MEDIA	MEDIANA	DE	Percentil 25	Percentil 75
DM	C	57	1,27	0,80	2,10	0,00	1,90
	HTO-AR	46	1,80	1,60	1,97	0,40	3,00
VP	C	57	6,80	5,76	4,82	4,00	8,41
	HTO-AR	46	6,93	5,76	4,14	4,00	9,00

C: Grupo control, HTO-AR: Grupo de Hipertensos oculares de alto riesgo, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación Estándar DM: Defecto Medio. VP: Varianza de Pérdida.

Al contrastar los valores de los índices de la perimetría Pulsar entre el grupo control y el de HTO con alto riesgo, los mejores resultados se obtienen en DM ( $p = 0,074$ ) en relación a VP ( $p = 0,752$ ) (Tabla 18).

**Tabla 18. Estadística de contraste de los índices perimétricos de la perimetría Pulsar en HTO de alto riesgo y controles**

ÍNDICES PERIMÉTRICOS PERIMETRÍA PULSAR	p
DM	<b>0,074</b>
VP	0,752

DM: Defecto medio, VP: Varianza de pérdida.

#### **4.3.2. - PARÁMETROS ESTRUCTURALES DE LA POLARIMETRÍA LÁSER**

En la Tabla 19 se muestran los resultados obtenidos por parámetro estudiado de la Polarimetría láser en el grupo control y en el de HTO de alto riesgo.

Al valorar la significación estadística de los resultados se obtienen diferencias estadísticamente significativas en el parámetro promedio inferior ( $p = 0,011$ ), promedio TSNIT ( $p = 0,016$ ) y muy próximo a la significación estuvo el NFI ( $p = 0,078$ ) (Tabla 20).

**Tabla 19. Polarimetría láser. Distribución de los parámetros en HTO de alto riesgo y controles**

POLARIMETRÍA LÁSER (GDx)	GRUPOS DE ESTUDIO	N	MEDIA	DE
Promedio TSNIT	C	57	56,15	6,04
	HTO-AR	46	53,35	5,43
Promedio superior	C	57	67,00	8,05
	HTO-AR	46	65,64	8,59
Promedio inferior	C	57	65,42	8,01
	HTO-AR	46	61,02	9,14
Desvest TSNIT	C	57	22,41	4,46
	HTO-AR	46	22,03	6,23
NFI	C	57	18,81	8,85
	HTO-AR	46	22,26	10,82

C: Grupo control, HTO-AR: Grupo de Hipertensos oculares de alto riesgo, N: Número de pacientes estudiados, DE: Desviación Estándar. Promedio TSNIT: Espesor medio de la CFNR (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal). Promedio Superior: Espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo. Promedio Inferior: Espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo. Desvest TSNIT: Desviación Estándar Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal: Valor de la modulación del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo. NFI (Nerve fiber indicator) Indicador global del espesor total de la CFNR.

**Tabla 20. Prueba T para igualdad de medias de los parámetros de la Polarimetría láser en HTO de alto riesgo y controles**

PARÁMETROS DE LA POLARIMETRÍA LÁSER	Prueba T para la igualdad de medias			
	p	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
Promedio TSNIT	<b>0,016</b>	2,80	0,53	5,07
Promedio superior	0,409	1,36	-1,90	4,63
Promedio inferior	<b>0,011</b>	4,40	1,05	7,76
Desvest TSNIT	0,726	0,38	-1,79	2,56
NFI	<b>0,078</b>	-3,45	-7,30	0,39

Promedio TSNIT: Espesor medio de la CFNR (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal). Promedio Superior: Espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo. Promedio Inferior: Espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo. Desvest TSNIT: Desviación Estándar Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal: Valor de la modulación del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo. NFI (Nerve fiber indicator) Indicador global del espesor total de la CFNR.



#### **4.3.3. - CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA PERIMETRÍA PULSAR Y EN LA POLARIMETRÍA LÁSER**

Se han calculado las curvas y áreas ROC de los índices DM y VP de la perimetría Pulsar y de los parámetros promedio TSNIT, promedio superior, promedio inferior, desvest TSNIT y NFI de la Polarimetría láser, pero ahora valorando su comportamiento en el grupo control y en los HTO de alto riesgo de padecer glaucoma.

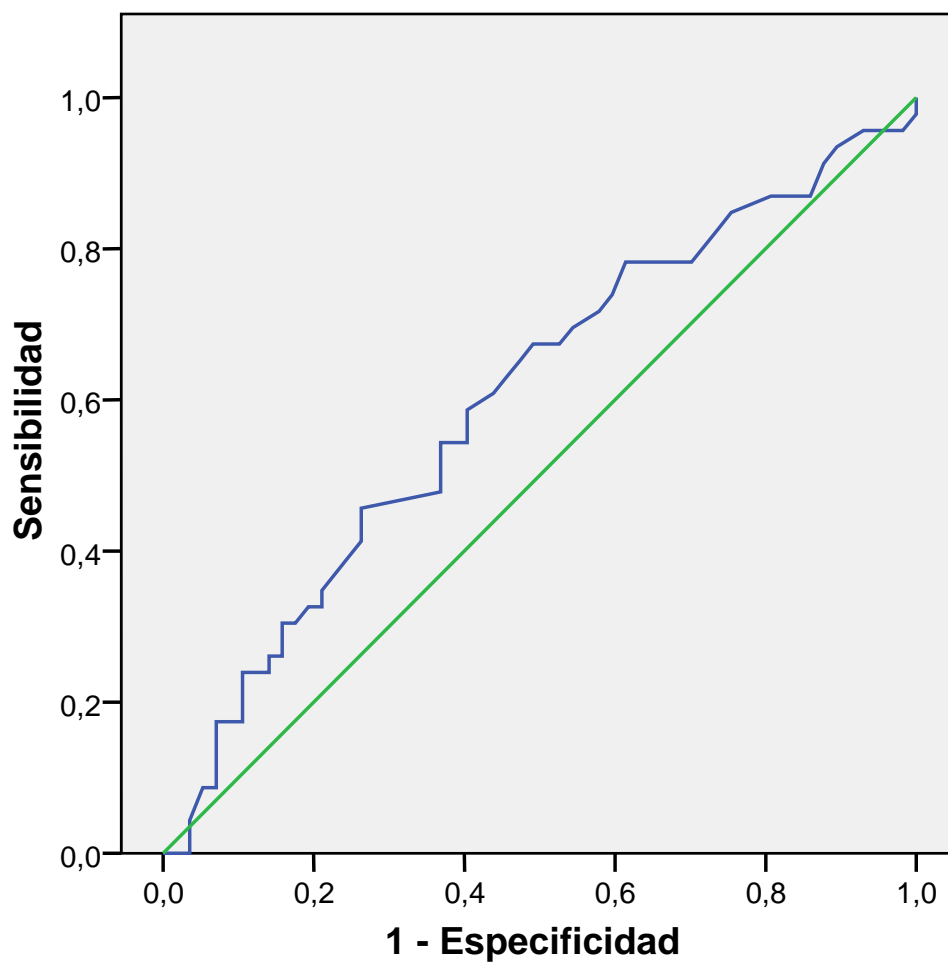
##### **♦ *Curvas de Rendimiento Diagnóstico (ROC) en la perimetría Pulsar***

En la perimetría Pulsar, se han obtenido resultados muy próximos a la significación estadística en el índice DM ( $p = 0,074$ ). No se han obtenido diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes hipertensos oculares de alto riesgo en VP ( $p = 0,753$ ) (Gráficas 8 y 9).

##### **♦ *Curvas de Rendimiento Diagnóstico (ROC) en la Polarimetría láser***

En la Polarimetría láser se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el de HTO oculares de alto riesgo en el parámetro promedio inferior ( $p = 0,016$ ), y en el promedio TSNIT ( $p = 0,045$ ). No se obtienen resultados de significación estadística en ninguno de los tres parámetros restantes (promedio superior,  $p = 0,369$ ; desvest TSNIT,  $p = 0,544$ ; NFI,  $p = 0,126$ ) (Gráficas 10 - 14).

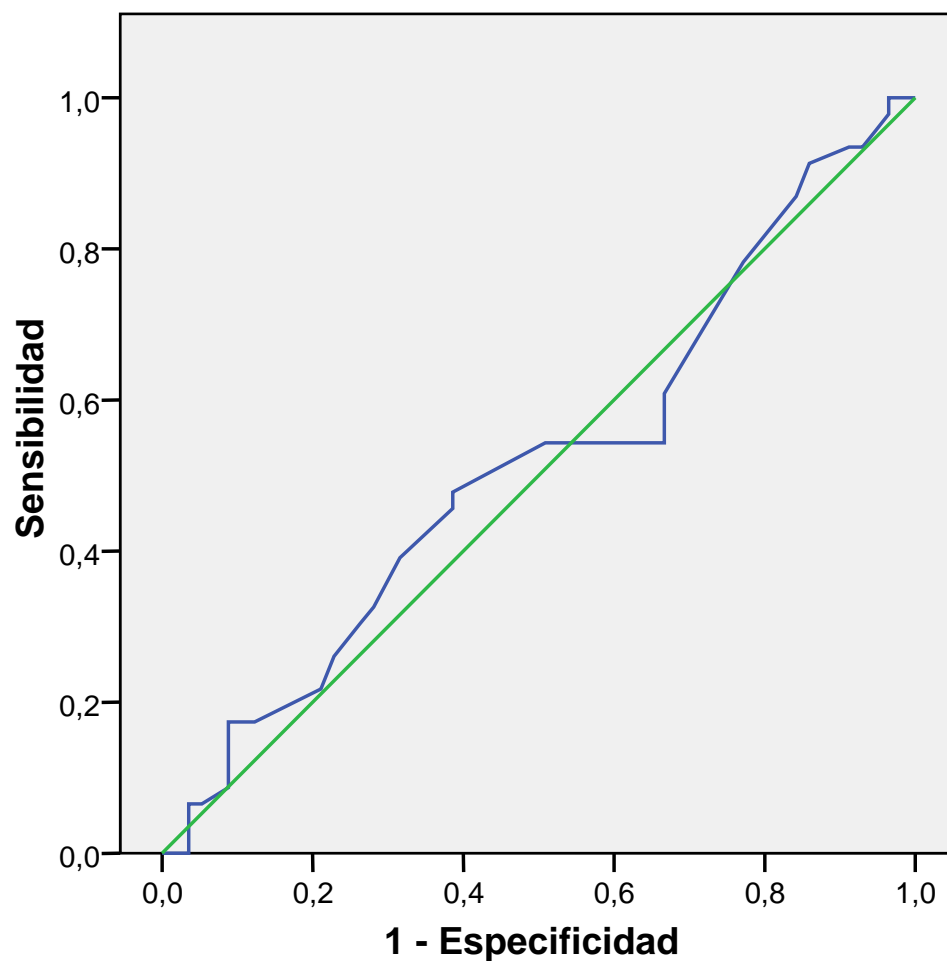
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,603	<b>0,074</b>	0,492	0,713

**GRÁFICA 8.** Curva y área ROC de DM de la perimetría Pulsar

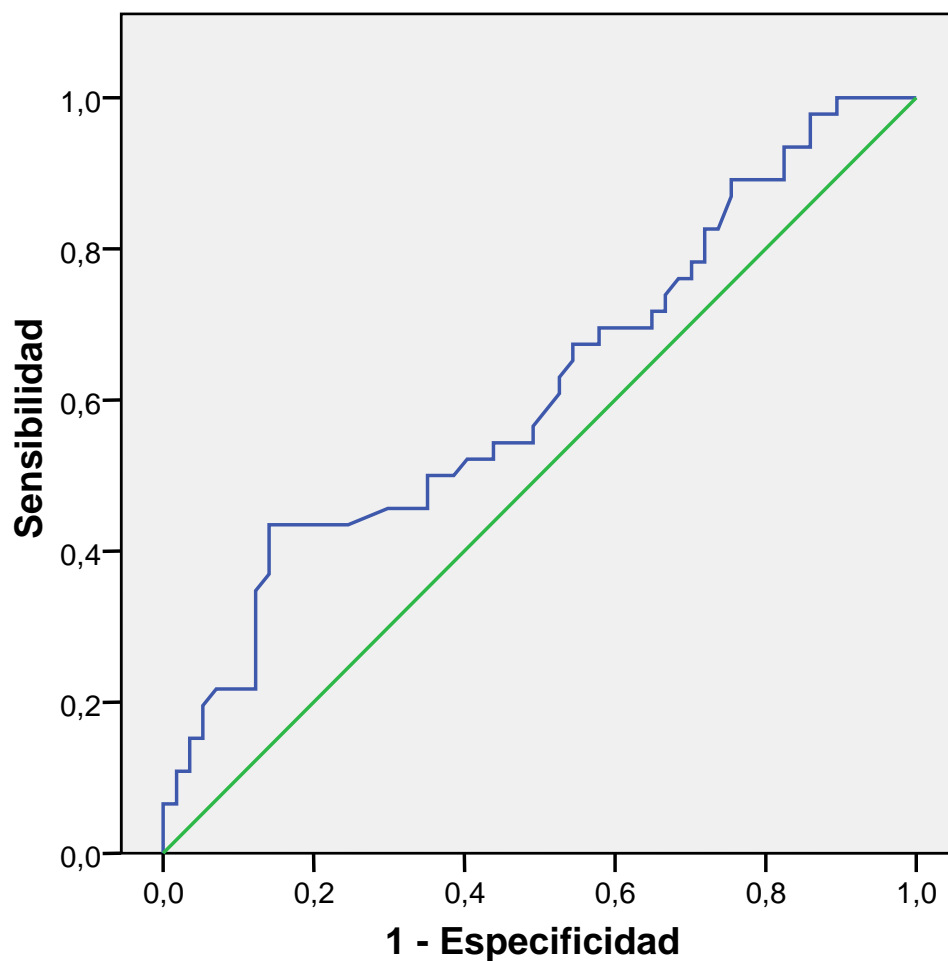
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,518	0,753	0,404	0,632

**GRÁFICA 9. Curva y área ROC de VP de la perimetría Pulsar**

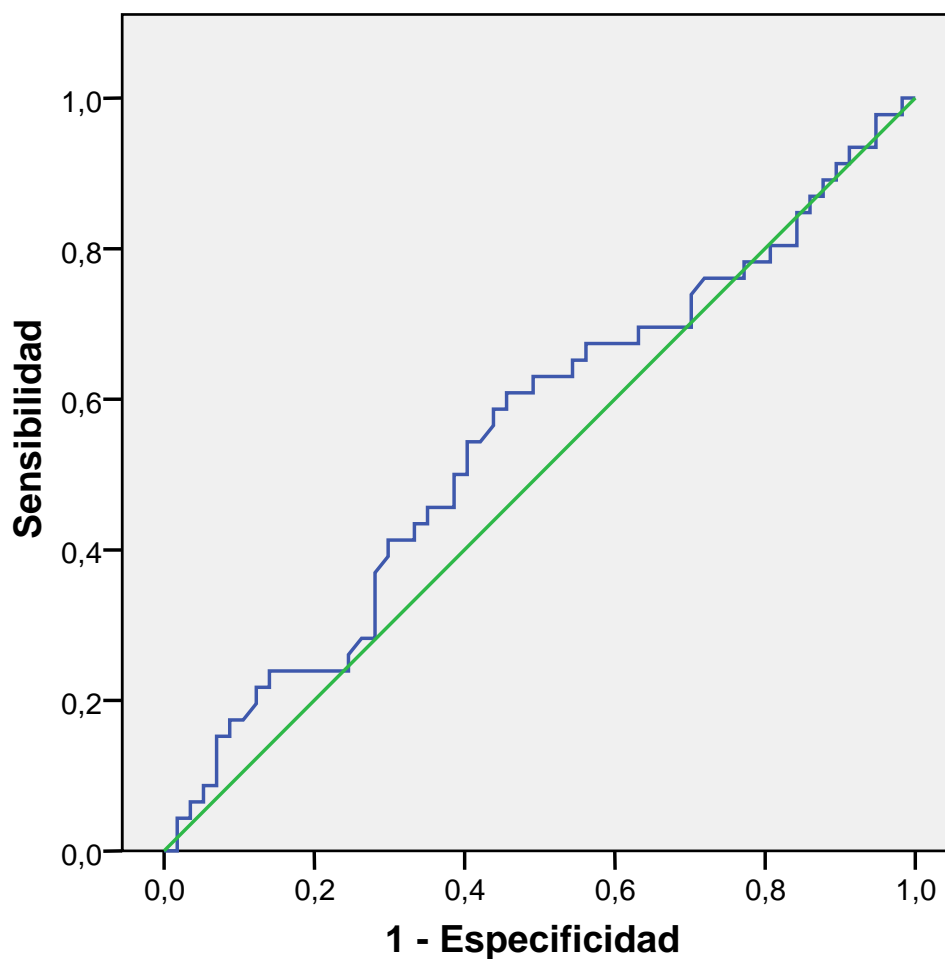
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,615	<b>0,045</b>	0,505	0,725

**GRÁFICA 10. Curva y área ROC de promedio TSNIT de la Polarimetría láser**

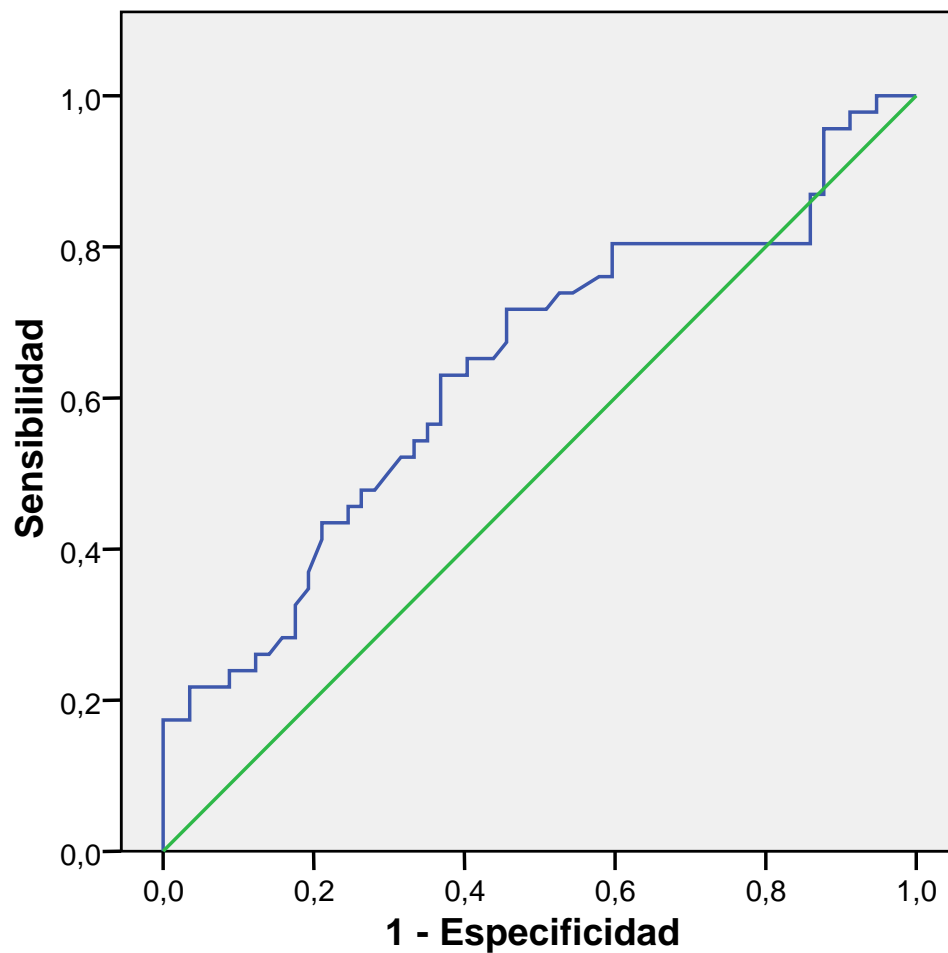
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,552	0,369	0,439	0,665

**GRÁFICA 11.** Curva y área ROC de promedio superior de la Polarimetría láser

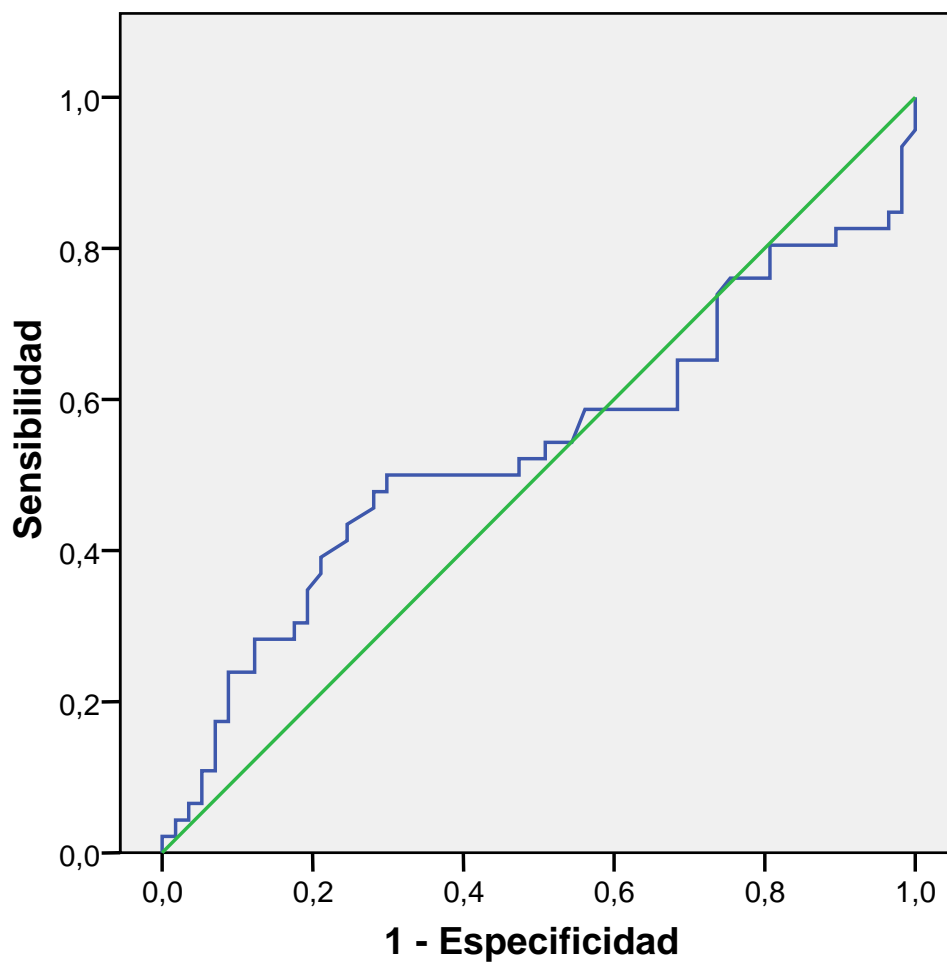
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,638	<b>0,016</b>	0,528	0,748

**GRÁFICA 12.** Curva y área ROC de promedio inferior de la Polarimetría láser

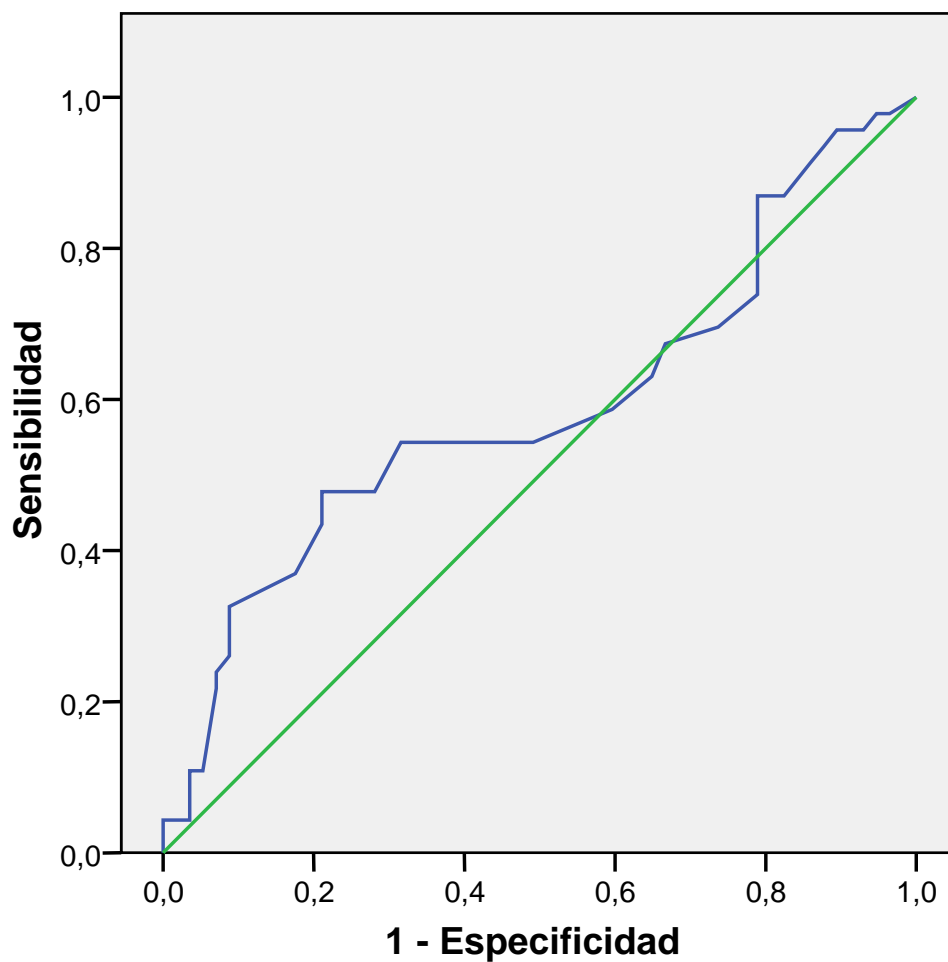
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,535	0,544	0,417	0,653

**GRÁFICA 13.** Curva y área ROC de desvest TSNIT de la Polarimetria láser

### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,588	0,126	0,473	0,703

**GRÁFICA 14.** Curva y área ROC de NFI de la Polarimetría láser

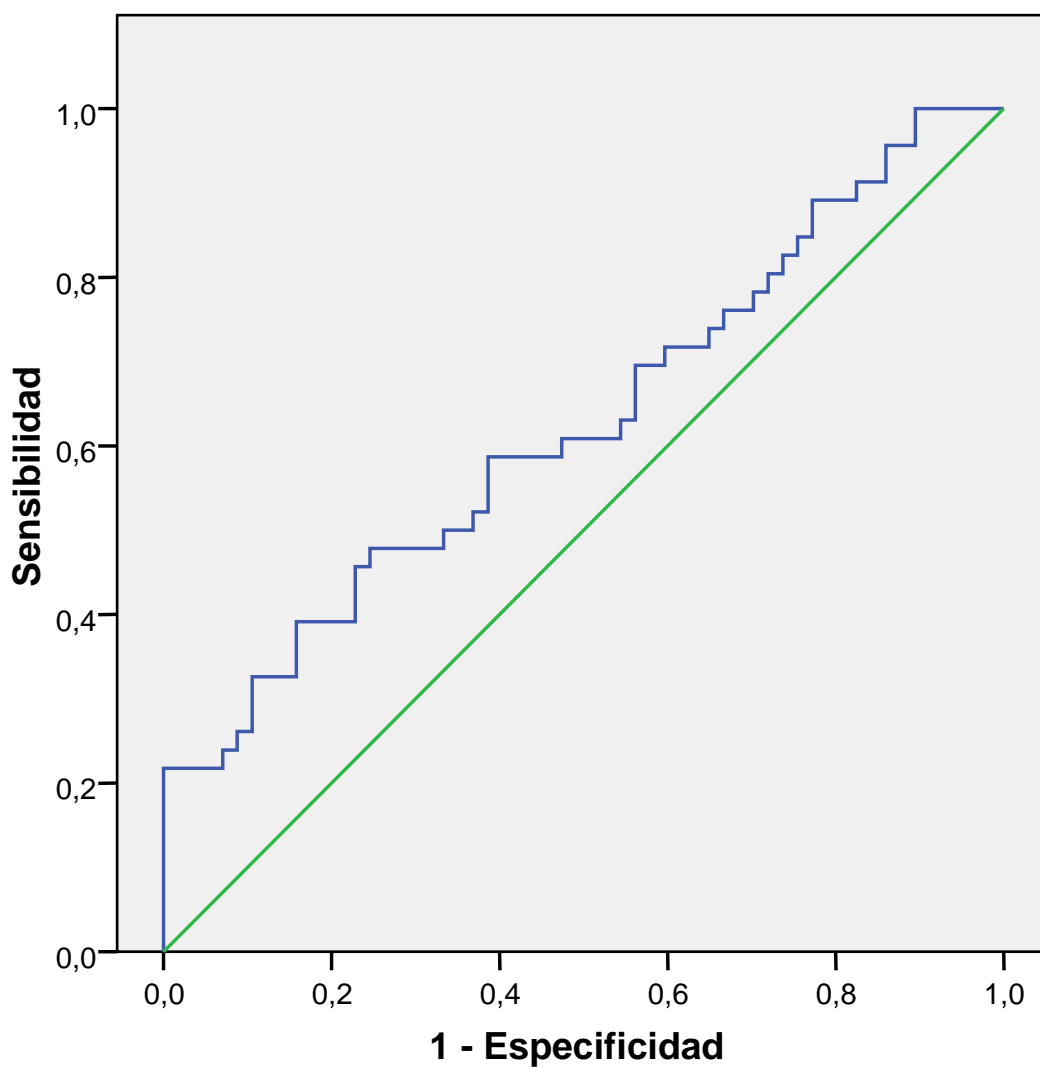


#### **4.3.4. - CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC). SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD COMBINANDO EL ÍNDICE Y LOS PARÁMETROS MÁS DISCRIMINATIVOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER**

Recordemos los mejores resultados individuales en las áreas bajo la curva ROC (*AUC: Area Under Curve*) entre el grupo control y el grupo de HTO con alto riesgo de desarrollar glaucoma: DM de Pulsar **AUC = 0,603; p = 0,074** (*Gráfica 8*); y en la Polarimetría láser, promedio inferior **AUC = 0,638; p = 0,016** (*Gráfica 12*) y promedio TSNIT **AUC = 0,615; p = 0,045** (*Gráfica 10*).

Las curvas ROC mejoran al combinar el mejor índice perimétrico de Pulsar (DM), con los parámetros estructurales de la Polarimetría láser con mejor rentabilidad diagnóstica (DM de Pulsar y promedio inferior: **AUC = 0,650; p = 0,009**. DM de Pulsar y promedio TSNIT: **AUC 0,627; p = 0,027**) (*Gráfica 15 y 16*).

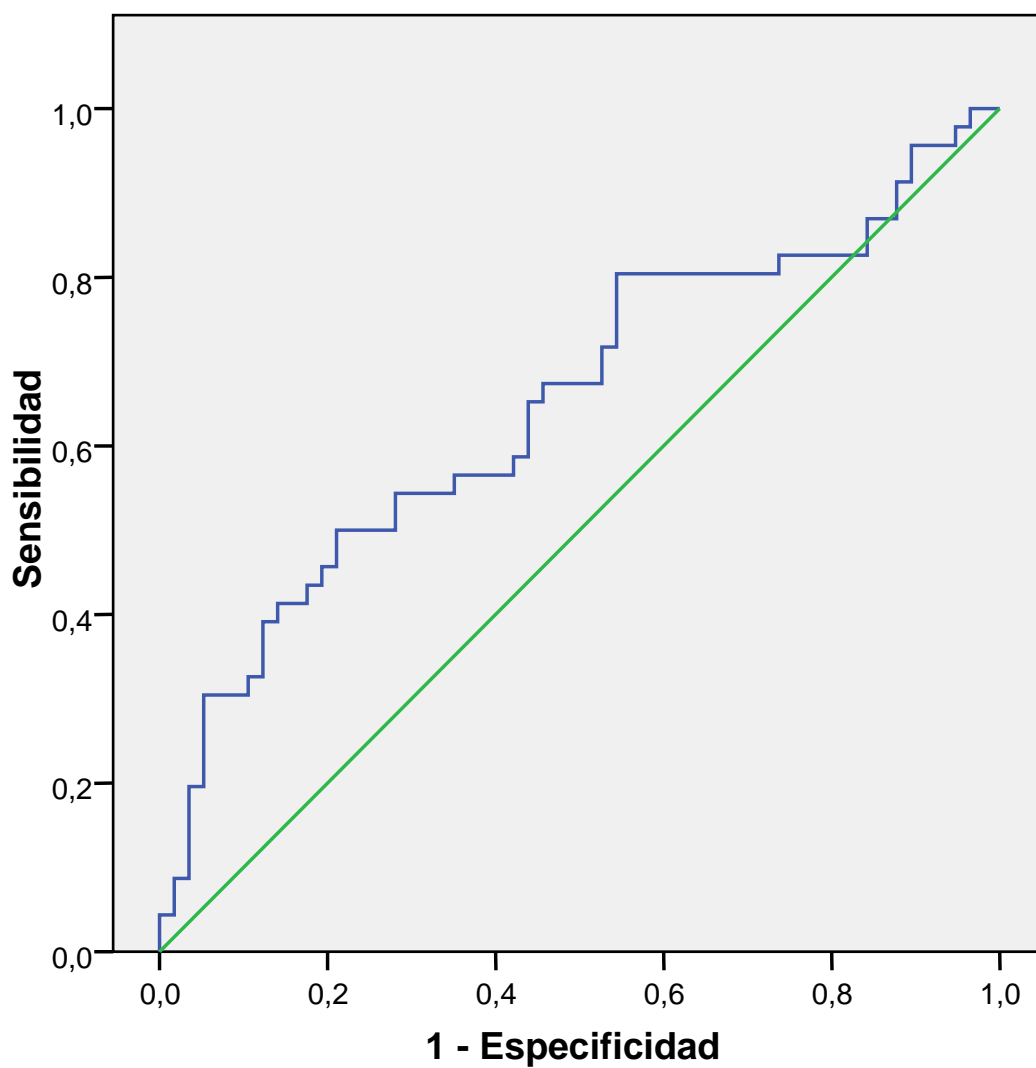
### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,627	<b>0,027</b>	0,518	0,737

**GRÁFICA 15.** Curva y área ROC de DM de Pulsar y promedio TSNIT de Polarimetría láser

### Curva ROC



Área	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,650	<b>0,009</b>	0,541	0,760

**GRÁFICA 16.** Curva y área ROC de DM de Pulsar y promedio inferior de Polarimetría láser

#### **4.4. - ANÁLISIS DE VALIDEZ DE CRITERIOS EN HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO**

Se ha realizado de manera individual, el análisis de validez de criterios del índice perimétrico y los parámetros estructurales detectados como significativos ( $p < 0,05$ ) o con cifras de  $p$  próximas a 0,05 en el estudio de las áreas bajo la curva ROC para los puntos de corte que han presentado una Especificidad del 95% (*Tabla 21*) y el punto de mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad (*Tabla 22*). Se ha calculado el Valor Predictivo Positivo y Negativo (VPP y VPN), Valor Global de la Prueba (VGP), y la Razón de Verosimilitud Positiva y Negativa (RVP y RVN), mostrando también los intervalos de confianza (IC) en cada criterio valorado.

De la misma manera, se evidencian estos resultados de validación diagnóstica al combinar el índice perimétrico DM de Pulsar con cada parámetro de la Polarimetría láser que evidenció rentabilidad diagnóstica en el análisis ROC: DM de Pulsar y promedio TSNIT de la Polarimetría láser; DM de Pulsar y promedio inferior de la Polarimetría láser (*Tablas 23 y 24*).

#### 4.4.1. VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INDIVIDUALES

**Tabla 21. Resultados del análisis de validez de criterios en pruebas diagnósticas individuales exigiendo una alta Especificidad**

CRITERIOS PARA VALIDACIÓN	DM PULSAR	PROMEDIO TSNIT	PROMEDIO INFERIOR
Punto de Corte	5,25	49,10	53,05
Sensibilidad	8,70	19,57	21,74
IC	0,00-17,93	7,01-32,12	8,73-34,75
Especificidad	94,74	94,74	94,74
IC	88,06-100,00	88,06-100,00	88,06-100,00
VPP	57,14	75,00	76,92
IC	13,34-100,00	46,33-100,00	50,17-100,00
VPN	56,25	59,34	60,00
IC	45,81-66,69	48,70-69,98	49,32-70,68
VGP	56,31	61,17	62,14
IC	46,25-66,37	51,27-71,06	52,28-71,99
RVP	1,65	3,72	4,13
IC	0,39-7,01	1,07-12,94	1,21-14,14
RVN	0,96	0,85	0,83
IC	0,86-1,07	0,73-0,99	0,70-0,97

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, VGP: Valor Global de la Prueba, RVP: Razón de Verisimilitud Positiva, RVN: Razón de Verosimilitud Negativa. IC: Intervalos de confianza. DM Pulsar: Defecto Medio de Pulsar.

**Tabla 22. Resultados del análisis de validez de criterios en pruebas diagnósticas individuales para el mejor nivel de equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad**

CRITERIOS PARA VALIDACIÓN	DM PULSAR	PROMEDIO TSNIT	PROMEDIO INFERIOR Sensibilidad y Especificidad en equilibrio (priorizando la Especificidad)	PROMEDIO INFERIOR Sensibilidad y Especificidad en equilibrio óptimo
Punto de Corte	1,55	53,05	60,75	63,65
Sensibilidad	54,35	50,00	50,00	63,04
IC	38,87-69,83	34,46-65,54	34,46-65,54	48,01-78,08
Especificidad	63,16	64,91	70,18	63,16
IC	49,76-76,56	51,65-78,18	57,42-82,93	49,76-76,56
VPP	54,35	53,49	57,50	58,00
IC	38,87-69,83	37,42-69,56	40,93-74,07	43,32-72,68
VPN	63,16	61,67	63,49	67,92
IC	49,76-76,56	48,53-74,80	50,81-76,17	54,41-81,43
VGP	59,22	58,25	61,17	63,11
IC	49,25-69,20	48,24-68,26	51,27-71,06	53,30-72,91
RVP	1,48	1,43	1,68	1,71
IC	0,96-2,27	0,90-2,25	1,02-2,74	1,14-2,57
RVN	0,72	0,77	0,71	0,59
IC	0,50-1,05	0,54-1,09	0,51-1,00	0,38-0,90

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, VGP: Valor Global de la Prueba, RVP: Razón de Verisimilitud Positiva, RVN: Razón de Verosimilitud Negativa. IC: Intervalos de confianza. DM Pulsar: Defecto Medio de Pulsar.

#### 4.4.2. VALIDACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONJUNTAS

**TABLA 23. Resultados del análisis de validez de criterios en pruebas diagnósticas conjuntas para un 95% de Especificidad**

CRITERIOS PARA VALIDACIÓN	DM PULSAR Y PROMEDO TSNIT	DM PULSAR Y PROMEDIO INFERIOR
Punto de Corte	0,580	0,606
Sensibilidad	21,74	19,57
IC	8,73-34,75	7,01-32,12
Especificidad	94,74	94,74
IC	88,06-100,00	88,06-100,00
VPP	76,92	75,00
IC	50,17-100,00	46,33-100,00
VPN	60,00	59,34
IC	49,32-70,68	48,70-69,98
VGP	62,14	61,17
IC	52,28-71,99	51,27-71,06
RVP	4,13	3,12
IC	1,21-14,14	1,07-12,94
RVN	0,83	0,85
IC	0,70-0,97	0,73-0,99

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, VGP: Valor Global de la Prueba, RVP: Razón de Verisimilitud Positiva, RVN: Razón de Verosimilitud Negativa. IC: Intervalos de confianza. DM PULSAR: Defecto Medio de Pulsar.

**TABLA 24. Resultados del análisis de validez de criterios en pruebas diagnósticas conjuntas para Sensibilidad y Especificidad en equilibrio**

CRITERIOS PARA VALIDACIÓN	DM PULSAR Y PROMEDO TSNIT	DM PULSAR Y PROMEDIO INFERIOR
Punto de Corte	0,477	0,477
Sensibilidad	50,00	54,35
IC	34,46-65,54	38,87-69,83
Especificidad	66,67	71,93
IC	53,55-79,78	59,39-84,47
VPP	54,76	60,98
IC	38,52-71,01	44,82-77,13
VPN	62,30	66,13
IC	49,31-75,28	53,54-78,72
VGP	59,22	64,08
IC	49,25-69,20	54,33-73,83
RVP	1,50	1,94
IC	0,94-2,39	1,18-3,17
RVN	0,75	0,63
IC	0,53-1,06	0,45-0,90

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, VGP: Valor Global de la Prueba, RVP: Razón de Verisimilitud Positiva, RVN: Razón de Verosimilitud Negativa. IC: Intervalos de confianza. DM Pulsar: Defecto Medio de Pulsar.



## 4.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se ha realizado un modelo de regresión logística introduciendo DM de Pulsar y los cinco parámetros de la Polarimetría láser como variables continuas, sin aplicar puntos de corte, para estudiar qué pruebas diagnósticas se han asociado más a la probabilidad de ser HTO de alto riesgo.

El modelo se ha aplicado al grupo de estudio constituido por HTO de alto riesgo y controles; por lo que se analizaron 103 pacientes, 57 del grupo control y 46 del grupo de HTO de alto riesgo.

De las variables analizadas: DM de Pulsar, y los parámetros de la Polarimetría láser: promedio TSNIT, promedio inferior, promedio superior, desvest TSNIT y NFI, sólo permanece en el modelo de regresión el promedio inferior ORaj: 0,940 (Intervalo de confianza al 95%: 0,895 - 0,987; **p = 0,014**) (Tablas 25 y 26).

**Tabla 25. Variable que permanece en el modelo de regresión**

Variable	ORaj	Intervalo de Confianza al 95%		p
		Inferior	Superior	
Promedio Inferior	0,940	0,895	0,987	<b>0,014</b>

Promedio Inferior: Espesor medio de la CFNR en los 120° inferiores del círculo de cálculo. ORaj: Odds Ratio ajustada.

**Tabla 26. Variables que no permanecen en el modelo de regresión**

Variables	Puntuación	p
DM Pulsar	0,803	0,370
Promedio TSNIT	0,351	0,553
Promedio Superior	0,986	0,321
Desvest TSNIT	2,020	0,155
NFI	0,011	0,916
Estadísticos globales	3,844	0,572

DM: Defecto medio de la perimetría Pulsar. Promedio TSNIT: Espesor medio de la CFNR (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal). Promedio Superior: Espesor medio de la CFNR en los 120° superiores del círculo de cálculo. Desvest TSNIT: Desviación Estándar Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal: Valor de la modulación del espesor de la CFNR a lo largo del círculo.



## **5. DISCUSIÓN -**

---

### **5.1. - CONSIDERACIONES GENERALES. COMENTARIOS SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

En los últimos años las técnicas diagnósticas para detectar precozmente los signos de daño precoz en el glaucoma han evidenciado un salto evolutivo significativo<sup>185,186,193,199-203,209-217</sup>, no obstante, ninguna técnica por sí sola es capaz de lograr aún el diagnóstico del daño glaucomatoso excluyendo los resultados obtenidos con otras técnicas asociadas. De la misma manera, es importante considerar que ninguna herramienta de diagnóstico de glaucoma puede sustituir la evaluación de un oftalmólogo.

Los avances en el conocimiento de la influencia en el desarrollo y progresión del glaucoma de factores de riesgo, como la historia familiar, propiedades corneales, presión de perfusión ocular, patología y tratamientos sistémicos, entre otros, han contribuido de manera crucial en el seguimiento diagnóstico y decisión terapéutica según la etapa evolutiva de la enfermedad<sup>16</sup>.

La dificultad de determinar qué se produce antes, el daño estructural o el funcional, enfatiza la importancia de combinar las dos tendencias que mantienen los métodos de estudio actuales: por un lado la detección precoz del daño funcional mediante los métodos de diagnóstico subjetivo o pruebas funcionales y por otro lado, estudiar el daño anatómico de la capa de fibras nerviosas de la

retina y el nervio óptico, a través de los métodos de diagnóstico objetivo o pruebas estructurales. Ambas alteraciones están inmersas en la fisiopatogenia del glaucoma y es difícil darle más valor a un daño funcional que a uno estructural o viceversa. Es lógico pensar que la enfermedad se desarrolla cronológicamente de forma diferente y con distinta severidad de progresión, pues el nivel de vulnerabilidad estructural puede variar. Habrá estudios en los que prevalecerá inicialmente la afectación funcional y en otros la estructural dependiendo de la muestra seleccionada, si bien es sumamente importante la Sensibilidad y Especificidad de la técnica de estudio empleada. La combinación de ambos tipos de métodos diagnósticos aumentará la precisión diagnóstica incluso en una población de riesgo como los HTO, sin daño detectable por procedimientos diagnósticos convencionales.

Los valores promedios de Sensibilidad y Especificidad de los test diagnósticos, funcionales o estructurales, oscilan entre el 65 y el 95% dependiendo del estadio del glaucoma de los pacientes incluidos en el estudio<sup>218</sup>. Incluir en una investigación a pacientes con defectos moderados y profundos proporciona un aumento de la sensibilidad de una prueba diagnóstica; y el estudiar sujetos próximos a la normalidad, es una exigencia para la evaluación de cualquier test con la finalidad de lograr el diagnóstico precoz de la enfermedad. Este estudio se ha realizado en pacientes con hipertensión ocular, sospechosos de padecer la enfermedad, con menos de 7 dB de varianza de pérdida en la perimetría convencional y un defecto medio dentro de la normalidad.

A pesar de la importancia de la PIO en la aparición y evolución del glaucoma, la correlación dista de ser perfecta. Así, aunque el nivel de PIO es importante en la evolución a glaucoma de los pacientes con HTO, sólo una pequeña proporción desarrollará finalmente un defecto campimétrico. Algunas publicaciones de estudios prospectivos realizados sobre hipertensos oculares había puesto en entredicho la importancia de la hipertensión ocular en el origen de la enfermedad glaucomatosa<sup>219</sup>; sin embargo, otras publicaciones más recientes indicaron que el tratamiento del hipertenso ocular reduce la frecuencia de aparición de daño en el nervio óptico<sup>205-207,220-222</sup>; no se justifica el tratamiento indiscriminado de los hipertensos oculares, sino que se deben seleccionar a aquellos sujetos con claras probabilidades de enfermar. La determinación de cuándo y cómo debe ser la instauración del tratamiento hipotensor en un paciente con HTO dependerá de la evaluación y cambios en las pruebas de diagnóstico precoz de glaucoma.

Lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad, lleva implícito el liberar al paciente de una carga individual asociada a efectos psicológicos de padecer una enfermedad crónica con riesgo de ceguera, los efectos secundarios del tratamiento y la pérdida funcional cualitativa asociada a la pérdida de campo visual. A todo lo anterior se suma el factor económico, asociado al coste del tratamiento o dificultad en el desempeño laboral, y la posibilidad de un efecto iatrogénico si consideramos la tendencia al tratamiento del hipertenso ocular como sujeto de riesgo.

En este estudio se han valorado los parámetros de dos técnicas empleadas en el diagnóstico precoz del glaucoma, la perimetría Pulsar como método de diagnóstico funcional y la Polarimetría láser como procedimiento diagnóstico objetivo, en pacientes hipertensos oculares con una perimetría blanco-blanco (TOP G1) completamente normal. Considerando que la perimetría convencional blanco-blanco en estos pacientes no presenta alteración, son de esperar resultados próximos a la normalidad tanto en Pulsar como en Polarimetría láser. Tomando en cuenta esto, se decide realizar también el estudio en HTO con un alto riesgo de convertirse en glaucomatosos por valores de PIO, paquimetría o necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico.

Al establecer una breve valoración de la selección de los grupos de estudio, se trató de formar un grupo control representativo, con integrantes de todas las edades. Dado que el estudio se centró en detectar precozmente glaucoma en una población de riesgo, se desecharon los controles que tuvieran antecedentes familiares de glaucoma de primer grado (padre, madre o hermanos). Los integrantes de este grupo se establecieron a partir de personas que acudieron a la consulta de Oftalmología por motivos como chequeos oftalmológicos de rutina, estudios de refracción, fondo de ojo, etc. En cuanto a los HTO, en la consulta de diagnóstico precoz de glaucoma, se escogen de forma prospectiva aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión descritos (*Apartado 3.2 de Material y Métodos*).

Una vez que se comprobó que cumplían con los criterios de inclusión y que no había ningún criterio de exclusión se les propuso participar en el estudio. Se les explicó en qué consistía el mismo así como las pruebas a realizar, se les respondió a las dudas que tuvieron antes de comenzar el estudio.

Sobre la metodología de este trabajo, se siguieron las directrices de la declaración de Helsinki. La clasificación en grupos control e HTO se realizó en base a unas condiciones claramente establecidas (*Apartado 3.2 de Material y Métodos*), de manera que no hubo dudas a la hora de que un sujeto entrara a formar parte de un grupo u otro.

Para el diseño de la base de datos, se establecieron qué variables eran cuantitativas y cuáles expresaban una cualidad, de acuerdo a esto se seleccionó el análisis estadístico adecuado (*Apartado 3.7. Método estadístico, de Material y Método*). Se revisaron exhaustivamente todos los datos recogidos en la historia clínica de los pacientes y se corroboraron los datos extraídos directamente de los ordenadores de los equipos empleados.

Las tablas y gráficos del capítulo de Resultados exponen de forma objetiva los argumentos de esta tesis. Se valoró la Sensibilidad y Especificidad de la perimetría Pulsar y de la Polarimetría láser inicialmente en el grupo control y en el grupo de HTO, y posteriormente, en el grupo control y en el grupo de HTO con mayor riesgo de enfermar; para ello, se creó una base de datos de HTO con alto riesgo de desarrollar glaucoma, teniendo en cuenta el análisis de la PIO y los resultados paquimétricos, así como la necesidad durante su seguimiento en la



consulta de hipertensos oculares de instaurar una terapia antiglaucomatosa tópica; la mayoría de los pacientes que requirieron este tratamiento presentaron córneas delgadas ( $< 555$  micras) y valores de PIO elevados ( $> 25$  mmHg), sólo dos de ellos no presentaron esta asociación pero sí requirieron tratamiento por cifras de PIO entre 30 y 35 mmHg en dos o más revisiones (paquimetría: 566 micras en uno y 570 micras en el otro), considerando que la PIO es el principal factor de riesgo para desarrollar el glaucoma.

En las dos distribuciones de los grupos de estudio, existió homogeneidad en edad y sexo (*HTO y controles: Tablas 2 y 3; HTO-AR y controles: Tablas 7 y 8. Apartado 4.1 de Resultados*), no existiendo diferencias en estas variables entre los grupos valorados.

Los valores de PIO entre grupos de HTO y controles, mostraron diferencias significativas (*Tabla 4. Apartado 4.1. de Resultados*), siendo mayores en el de HTO con una media de  $22,03 \pm 3,67$  mmHg respecto al grupo control que presentó de media  $18,44 \pm 2,12$  mmHg; esto era de esperar pues el valor de la  $PIO \geq 21$  mmHg fue considerado en los criterios de selección de HTO.

En la segunda distribución (HTO-AR y controles), al estar la mayoría de HTO-AR tratados con terapia antiglaucomatosa tópica, mejoraron los niveles de PIO, por lo que no existieron diferencias significativas entre estos grupos de estudio (*Tabla 9. Apartado 4.1. de Resultados*).

La media de los valores de la paquimetría mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en las dos distribuciones de grupos (*HTO y controles: Tabla 5; HTO-AR y controles: Tabla 10. Apartado 4.1. de Resultados*), siendo menores en el grupo de HTO / HTO-AR según distribución; en los HTO la media de paquimetría (560,11 micras) está dentro de lo considerado normal<sup>21</sup>, no así en HTO-AR (550,64 micras) teniendo en cuenta que fue un criterio de selección de este grupo. El Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) y otros estudios han señalado la importancia del espesor corneal en el diagnóstico y tratamiento del glaucoma<sup>21,223,224</sup>, demostrando que un bajo ECC es un factor de riesgo independiente del desarrollo y progresión de la enfermedad<sup>16,225</sup>. Todos los pacientes con valores paquimétricos menores de 555 micras están incluidos en el grupo de HTO con alto riesgo de desarrollar glaucoma y la asociación además de una PIO mayor de 25 mmHg a este bajo valor paquimétrico acentúa, inequívocamente, el alto grado de riesgo que presenta, considerando que la PIO se infraestima en las córneas delgadas.

Para dar más fiabilidad a los análisis, se aplicaron los puntos de corte calculados con las curvas ROC sobre una base de datos constituida por 57 controles y 131 HTO en el análisis inicial y 57 controles y 46 HTO de alto riesgo en el segundo análisis.

## 5.2. PRUEBAS FUNCIONALES

### 5.2.1. PERIMETRÍA BLANCO – BLANCO (TOP G1)

El primer análisis se realizó con la perimetría blanco-blanco (TOP G1) de Octopus. El estudio de los índices perimétricos SM, DM y VP no mostraron diferencias entre el grupo de hipertensos oculares y el grupo control (SM,  $p = 0,363$ ; DM,  $p = 0,055$ ; VP,  $p = 0,458$ ). El primer parámetro (SM) muestra unos valores de sensibilidad media de todos los puntos estudiados del campo visual muy similares entre los controles y los hipertensos oculares ( $27,52 \pm 1,07$  dB y  $27,38 \pm 1,32$  dB, respectivamente); los valores para DM fueron en el grupo control  $-0,21 \pm 1,07$  dB y para HTO  $0,06 \pm 1,02$  dB, y la VP, que como se sabe, es sensible a las irregularidades en el campo visual y resulta un indicador temprano en el daño localizado, también fue muy similar en los dos grupos ( $3,38 \pm 2,67$  dB en el grupo control y  $3,38 \pm 1,95$  dB en el de HTO) (*Tablas 11 y 12. Apartado 4.2 de Resultados*). Todos los hipertensos oculares y controles incluidos en esta tesis tienen una VP  $< 7$  dB en la perimetría TOP G1. De esta manera se podría asegurar la inclusión de verdaderos hipertensos oculares, excluyendo los glaucomas incipientes, ya que el objetivo de este trabajo ha sido valorar la rentabilidad diagnóstica de la perimetría Pulsar y la Polarimetría láser en hipertensión ocular. Este hecho explicaría la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas entre los HTO y los controles para los índices perimétricos de TOP G1. DM se mostró próximo a la significación estadística ( $p = 0,055$ ); en ambos grupos sus valores se encontraron dentro del rango de

normalidad, es decir, entre -2 y 2 dB, incluso el grupo de hipertensos oculares presentó más tendencia a la normalidad que el grupo control.

## **5.2.2. PERIMETRÍA PULSAR**

### **5.2.2.1. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES**

Los valores de los índices perimétricos de la perimetría Pulsar no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los HTO y los controles (SM,  $p = 0,850$ ; DM,  $p = 0,366$ ; VP,  $p = 0,789$ ), la mayor similitud de los valores entre los dos grupos de estudio ocurre en SM y VP; así SM mostró valores de 19,10 src (18,20 - 20,50 src) en el grupo control y 19,20 src (17,60 - 20,50 src) en HTO; y VP 5,76 src (4,00 - 8,41 src) en ambos grupos de estudio. El valor de DM en el grupo control fue 0,80 src (-0,10 - 1,95 src) y en HTO 1,30 src (0,00 - 2,40 src) (Tablas 13 y 14. Apartado 4.3 de Resultados).

DM es un índice perimétrico independiente de la edad y es el que más se relaciona con el daño global del campo visual, precisamente al ser la media aritmética de las diferencias de las sensibilidades de cada punto con respecto al valor normal de una persona de la misma edad o lo que es lo mismo la sensibilidad corregida por la edad, lo que permite comparaciones entre grupos de edades distintos. Un descenso difuso de la sensibilidad media puede ser la primera manifestación de una alteración funcional global del campo visual en el

glaucoma, o no; al ser SM dependiente de la edad de la muestra no se consideró para análisis estadísticos, se tuvo en cuenta DM y VP.

#### **5.2.2.2. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES**

Al contrastar los valores de los índices DM y VP de Pulsar entre el grupo de HTO de alto riesgo y el grupo control, no existen diferencias significativas (DM,  $p = 0,074$ ; VP,  $p = 0,752$ ), si bien cabe destacar, que DM alcanzó un valor más patológico en HTO de alto riesgo. En el grupo control DM presentó como valor de la mediana 0,80 src (0,00 - 1,90 src) y en el grupo de HTO de alto riesgo 1,60 src (0,40 - 3,00 src), prácticamente se duplica la cifra de la mediana y el rango entre los valores en relación con el grupo control. VP presentó valores de 5,76 src en ambos grupos, sus rangos varían entre 4,00 y 8,41 src en el grupo control y entre 4,00 y 9,00 src en el grupo de HTO de alto riesgo (*Tablas 17 y 18. Apartado 4.3. de Resultados*).

### **5.3. PRUEBA ESTRUCTURAL: POLARIMETRÍA LÁSER**

#### **5.3.1. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES Y CONTROLES**

La valoración de los cinco parámetros estudiados de la Polarimetría láser (GDx), no evidencian diferencias estadísticamente significativas entre HTO y controles (C) (promedio TSNIT,  $p = 0,444$ ; promedio superior,  $p = 0,733$ ; promedio inferior,

$p = 0,221$ ; desvest TSNIT,  $p = 0,878$ ; NFI,  $p = 0,973$ ). La media de los valores obtenidos fue bastante similar en todos los parámetros en ambos grupos de estudio: promedio TSNIT  $56,15 \pm 6,04$  (C) y  $55,46 \pm 5,46$  (HTO); promedio superior  $67,00 \pm 8,05$  (C) y  $67,44 \pm 8,15$  (HTO); promedio inferior  $65,42 \pm 8,01$  (C) y  $63,82 \pm 8,31$  (HTO), desvest TSNIT  $22,41 \pm 4,46$  (C) y  $22,29 \pm 5,22$  (HTO) y NFI  $18,81 \pm 8,85$  (C) y  $18,76 \pm 9,79$  (HTO) (*Tablas 15 y 16, Apartado 4.2 de Resultados*).

Es importante recordar que todos los pacientes incluidos en esta tesis tenían una papila de aspecto completamente normal y se excluyeron a todos los HTO que presentaron papilas sospechosas de glaucoma por excavación papilar o coloración.

### **5.3.2. GRUPOS DE ESTUDIO: HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES**

Cuando se contrastan ambos grupos, todos los parámetros son más patológicos en el grupo de HTO de alto riesgo: promedio TSNIT  $56,15 \pm 6,04$  (C) y  $53,35 \pm 5,43$  (HTO-AR); promedio superior,  $67,00 \pm 8,05$  (C) y  $65,64 \pm 8,59$  (HTO-AR); promedio inferior,  $65,42 \pm 8,01$  (C),  $61,02 \pm 9,14$  (HTO-AR); desvest TSNIT,  $22,41 \pm 4,46$  (C),  $22,03 \pm 6,23$  (HTO-AR); NFI,  $18,81 \pm 8,85$  (C),  $22,26 \pm 10,82$  (HTO-AR). De los cinco parámetros alcanza significación estadística el promedio inferior ( $p = 0,011$ ) y el promedio TSNIT ( $p = 0,016$ ); el NFI ( $p = 0,078$ ) se mostró bastante próximo a la significación (*Tabla 19 y 20. Apartado 4.3. de Resultados*).

En este estudio se ha utilizado la última versión de GDx VCC: GDx con compensador corneal variable. No se utiliza la versión GDx ECC: GDx con compensación corneal mejorada, porque al empezar esta tesis no se disponía de ella y era condición indispensable para poder interpretar los resultados correctamente que todas las pruebas fueran realizadas en el plazo de un mes. Esto implica una limitación en nuestro estudio y futuros estudios con versiones actualizadas y un tamaño muestral mayor serían recomendables.

Las imágenes obtenidas con el GDx VCC presentan en ocasiones (ojos miópicos, pacientes con fondos poco pigmentados o glaucomas avanzados) un patrón atípico con una relación señal/ruido baja mostrando grosores de capa de fibras mayores que lo real, por esto se desarrolló el método alternativo de captura de imágenes ECC. Ninguno de los pacientes seleccionados para esta tesis ha presentado fondo de ojos patológicos, por lo que esperamos que la influencia de haber escogido una versión de GDx anterior haya resultado mínima. No apreciamos patrones de birrefringencia escleral alterada por patrón irregular en ningún paciente de nuestro estudio.

Actualmente el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos ya dispone de esta última versión y es posible realizar estudios de diagnóstico precoz con este aparato.

## **5.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER**

La validez diagnóstica de cualquier prueba varía en función tanto de los criterios que separen la normalidad de la patología como de la población seleccionada. Cuanto más estrictos sean los criterios diagnósticos de enfermedad, mayor será la Sensibilidad del test a valorar. Si en lugar de comparar una población de hipertensos oculares con perimetrías TOP G1 (“gold standard”) normales con el grupo control, se hubiera comparado una población glaucomatosa (con perimetría blanco-blanco TOP G1 patológica) con el grupo control, los resultados hubieran mejorado en cuanto a curvas ROC y Sensibilidad pero seguiría existiendo la duda de si los dos procedimientos diagnósticos estudiados son capaces de discriminar patología en pacientes con alto riesgo de desarrollar glaucoma. Si se trata de valorar la capacidad diagnóstica de estas pruebas para el diagnóstico precoz de glaucoma se ha considerado más interesante ser exigentes con los criterios de selección y obviamente tenerlo en cuenta a la hora de analizar los resultados.

El análisis de validez de criterios se realiza para aquellos parámetros de cada prueba que resultaron de significación estadística en la discriminación entre grupos de estudio ( $p < 0,05$ ) o próximos a esta significación.



#### **5.4.1. CURVAS ROC**

Las curvas ROC permiten la selección de varios puntos de corte para estimar la Sensibilidad y Especificidad para cada uno de ellos, la elección del punto de corte está en función de la necesidad de prevalencia de la Sensibilidad o la Especificidad en una prueba, o quizás la selección del mejor punto donde estén en equilibrio ambos criterios.

En este estudio se ha determinado, en las curvas ROC del índice perimétrico y parámetros estructurales con mejores resultados de las áreas bajo la curva según prueba diagnóstica (áreas superiores a 0,6), el mejor punto de corte para obtener una Sensibilidad y Especificidad en equilibrio, y aquel en el que exigiendo una alta Especificidad (del 95 %) los resultados nos deben orientar más a la hora de valorar si una prueba diagnóstica es útil en el diagnóstico precoz de glaucoma. Se ha escogido un punto de corte que proporcione una alta Especificidad teniendo en cuenta que los test de alta Sensibilidad son necesarios cuando existe gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de una enfermedad que realmente no padece puede acarrear consecuencias, ya sean físicas, psicológicas o económicas, como puede suceder cuando tratamos a un HTO.

#### **5.4.1.1. CURVAS ROC. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN PERIMETRÍA PULSAR**

##### **5.4.1.1.1 Grupos de estudio: Hipertensos oculares y controles**

De los dos índices perimétricos, la mejor área correspondió a DM con un valor de 0,542, resultando menor el área de VP que fue 0,512. Los resultados no fueron significativos estadísticamente (DM,  $p = 0,366$ ; VP,  $p = 0,790$ ) (*Gráficas 1 y 2. Apartado 4.2 de Resultados*). Eran de esperarse bajos valores en las curvas ROC cuando se exige a la prueba una Especificidad del 95 %, si consideramos que los HTO en este primer análisis se analizan sin subclasificar por mayor riesgo de enfermar, y que casi un 65 % de ellos presentaban características muy próximas a la normalidad. A pesar de ello, las áreas de las curvas ROC resultaron superiores a 0,5. En estos grupos de estudio, por los bajos valores de estas áreas, no se analizan los puntos de corte para Sensibilidad y Especificidad deseadas.

##### **5.4.1.1.2 Grupos de estudio: Hipertensos oculares de alto riesgo y controles**

Respecto al análisis anterior, en el que los HTO no se subclasificaron por alto riesgo de enfermar, DM y VP mejoran los valores de las curvas ROC. DM es el índice que más mejora el área bajo la curva, alcanzando un valor de 0,603. VP registra un área ROC de 0,518. A pesar de no alcanzar la significación estadística

(DM,  $p = 0,074$ ), VP,  $p = 0,753$ ), como hemos analizado, DM alcanza valores más patológicos en HTO de alto riesgo (*Gráficas 8 y 9. Apartado 4.3 de Resultados*).

Seleccionamos, por los resultados obtenidos en las áreas de las curvas ROC, a DM como mejor índice de la perimetría Pulsar, para establecer los puntos de corte según la Sensibilidad y la Especificidad deseada. De esta forma, si exigimos una alta Especificidad (95 %), el punto de corte se sitúa en 5,25 src con una Sensibilidad de 8,70 % (0,00-17,93 %), mientras que 1,55 src es el punto de corte donde se logra un 54,35 % (38,87-69,83 %) de Sensibilidad y un 63,16 % (49,76-76,56 %) de Especificidad, lo que resulta el mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad (*Tablas 21 y 22. Apartado 4.4. de Resultados*).

#### **5.4.1.2. CURVAS ROC. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN POLARIMETRÍA LÁSER**

##### **5.4.1.2.1. Grupos de estudio: Hipertensos oculares y controles**

En los cinco parámetros de la Polarimetría láser las curvas ROC fueron menos discriminativas, con valores próximos a 0,5 (*Gráficas 3-7. Apartado 4.2 de Resultados*); lo que indica una capacidad diagnóstica mucho menor en HTO, sólo el promedio superior superó este límite alcanzando un valor de 0,521. Los cinco parámetros de esta prueba diagnóstica en estos grupos de estudio, al igual que ocurrió con los dos índices de Pulsar, al presentar bajos valores en las áreas de la curva ROC, no se analizan los puntos de corte en las curvas ROC para Sensibilidad y Especificidad deseadas.

#### 5.4.1.2.2. Grupos de estudio: Hipertensos oculares de alto riesgo y controles

Al valorar las curvas ROC, las mejores áreas correspondieron al promedio inferior: 0,638 y al promedio TSNIT: 0,615; los otros tres parámetros mejoran las áreas ROC en relación al análisis inicial, superando el valor de 0,5 (NFI: 0,588; promedio superior: 0,552 y desvest TSNIT: 0,535). De los cinco parámetros estudiados, alcanzan significación estadística en la capacidad diagnóstica de HTO de alto riesgo en relación a controles, el promedio inferior (**p=0,016**) y el promedio TSNIT (**p=0,045**) (*Gráficas 10-14. Apartado 4.3. de Resultados*).

En el parámetro promedio inferior exigiendo una alta Especificidad (95 %) el punto de corte se situó en 53,05 micras con una Sensibilidad de 21,74 % (8,73 - 34,75 %). El mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad con cifras porcentuales en cada una en torno al 63%, se logra en el punto de corte 63,65 micras [Sensibilidad: 63,04% (48,01 - 78,08 %) y Especificidad: 63,16 % (49,76 - 76,56 %)] ; este punto de corte será 60,75 micras si queremos priorizar más la Especificidad al 70,18 % (57,42-82,93 %) con una Sensibilidad del 50 % (34,46 - 65,54 %), manteniéndose un buen equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad (*Tablas 21 y 22. Apartado 4.4. de Resultados*).

El Promedio TSNIT presenta una alta Especificidad (95 %) en el punto de corte 49,10 micras para una Sensibilidad de 19,57 % (7,01 - 32,12 %), y logra una mejor relación Sensibilidad [50 % (34,46 - 65,54 %)] – Especificidad [64,91 % (51,65 - 78,18 %)] a nivel del punto 53,05 micras (*Tablas 21 y 22. Apartado 4.4. de Resultados*).

#### 5.4.1.3. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC), SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD, COMBINANDO EL ÍNDICE Y LOS PARÁMETROS MÁS DISCRIMINATIVOS DE LA PERIMETRÍA PULSAR Y LA POLARIMETRÍA LÁSER EN HIPERTENSOS OCULARES DE ALTO RIESGO Y CONTROLES

Luego de conocer que el índice más discriminativo de Pulsar fue DM y que los parámetros con significación estadística de la Polarimetría láser fueron el promedio inferior y el promedio TSNIT, hemos combinado DM de Pulsar como prueba funcional y cada parámetro discriminativo de la Polarimetría láser como prueba estructural, buscando conocer si se mejora la capacidad diagnóstica de las pruebas, empleando en conjunto las dos tendencias de examen, funcional y estructural, en el diagnóstico precoz de glaucoma.

Si combinamos DM de Pulsar con el promedio TSNIT de la Polarimetría láser se obtiene una mejor área bajo la curva ROC (**AUC: 0,627**); recordemos que el valor individual de las áreas bajo la curva ROC fueron para DM Pulsar de 0,603 y para el promedio TSNIT de la Polarimetría láser de 0,615. Se obtiene significación estadística con esta combinación (**p = 0,027**) y se mejora la capacidad discriminativa de patología, si analizamos la estadística de contraste individual previa, tanto DM de pulsar ( $p = 0,074$ ) como el promedio TSNIT ( $p = 0,045$ ) (*Gráfica 15. Apartado 4.3. de Resultados*).

Lo mismo sucede al combinar DM de Pulsar con el promedio inferior de la Polarimetría láser, se obtiene un área bajo la curva ROC de **0,650** con una

significación estadística de **0,009** (*Gráfica 16. Apartado 4.3. de Resultados*); previamente el promedio inferior presentó un área de 0,638 con una significación estadística de 0,016 (DM se ha descrito en el párrafo anterior).

#### **5.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. VALORACIÓN DE OTROS CRITERIOS**

Después de detallar los criterios de Sensibilidad y Especificidad, las curvas ROC y los resultados de contraste entre los grupos de estudio para el mejor índice perimétrico y parámetros estructurales discriminativos en las pruebas diagnósticas, primero de manera individual, y luego conjunta, continuamos el análisis multivariante.

El análisis multivariante proporciona no sólo los valores de Sensibilidad y Especificidad, sino también otros resultados como el Valor Predictivo Positivo (VPP) y Negativo (VPN), Valor Global de la Prueba (VGP) y las Razones de Verosimilitud Positiva (RVP) y Negativa (RVN) (*Tablas 21 - 24. Apartado 4.4. de Resultados*).

#### **■ VALORES PREDICTIVOS (VPP Y VPN)**

Si bien la Sensibilidad y la Especificidad, proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad, es cierto que cuando se realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca

de su verdadero diagnóstico, por lo que es importante completar esta información empleando los valores predictivos<sup>226</sup>, resultando este valor positivo si se considera con un resultado positivo en el test la probabilidad de padecer la enfermedad; o por el contrario, negativo por la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

El concepto de valores predictivos, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el valor predictivo negativo mayor; lo contrario ocurriría para un resultado positivo, en el que si la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad, mientras que si la prevalencia es baja, un resultado positivo no permitirá afirmar su existencia o confirmar el diagnóstico resultando un bajo valor predictivo positivo.

❖ **Pruebas diagnósticas con valoración individual del índice perimétrico y parámetros estructurales en el punto de corte donde se exige una alta Especificidad**

Si analizamos nuestros resultados exigiendo un 95 % de Especificidad, para DM de Pulsar obtenemos un VPP de 57,14 % (13,34 – 100 %) y un VPN de 56,31 % (45,81 - 66,69 %), ambos bastante similares. En la Polarimetría láser los valores

predictivos alcanzan un mejor porcentaje, así el promedio inferior logra el mejor VPP con casi un 77 % [76,92 % (50,17 - 100 %)], seguido de un 75 % (46,33 - 100 %) del promedio TSNIT; y en cuanto al VPN resultó de un 60 % (49,32 -70,68 %) para el promedio inferior y de un 59,34 % (48,70 - 69,98 %) para el promedio TSNIT.

❖ Pruebas diagnósticas con valoración individual del índice perimétrico y parámetros estructurales en el punto de corte con el mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad

Cuando buscamos el mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad, el VPP para DM de Pulsar es 54,35 % (38,87 - 69,83 %) y el VPN mejora al 63,16 % (49,76 - 76,56 %); en la Polarimetría láser los resultados predictivos fueron más favorables; el promedio inferior mantiene los mejores resultados con un VPP del 58 % (43,32 - 72,68 %) y un VPN de casi un 68 % (67,92 %) (54,41 - 81,43 %), en relación con promedio TSNIT [VPP de 53,49 % (37,42 - 69,56 %) y el VPN de 61,67 % (48,53 - 74,80 %)].

❖ Pruebas diagnósticas conjuntas en el punto de corte donde se exige una alta Especificidad y en el de mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad

Valoramos estas pruebas de manera conjunta en el punto con una Especificidad del 95 %, así DM de Pulsar y el promedio TSNIT de la Polarimetría



láser presentan un VPP de 76,92 % (50,17 – 100 %), y DM de Pulsar con el promedio inferior de la Polarimetría láser 75 % (46,33 – 100 %), el VPN en la primera combinación es 60 % (49,32 - 70,68 %) y en la segunda 59,34 % (48,70 - 69,98 %); mientras que en el punto de mejor equilibrio el VPP para DM de Pulsar y el promedio TSNIT es 54,76 % (38,52 - 71,01 %), y para DM de Pulsar y el promedio inferior 60,98 % (44,82 - 77,13 %); en el mismo orden, el VPN es 62,30 % (49,31 - 75,28 %) y 66,13 % (53,54 - 78,72 %). Como vemos DM de Pulsar mejora su porcentaje predictivo manteniéndose la buena predicción de los parámetros estructurales.

## ■ RAZÓN DE VEROSIMILITUD (RVP Y RVN) Y VALOR GLOBAL DE LA PRUEBA (VGP)

Existen otros índices de valoración que son a la vez clínicamente útiles y no dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. Así, además de Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos, se suele hablar de Razón de Verosimilitudes, Razón de Probabilidad, o Cociente de Probabilidades<sup>227</sup>. Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad.

### a) RAZÓN DE VEROSIMILITUD: RVP Y RVN

La Razón de Verosimilitudes ofrece la ventaja de que relaciona la Sensibilidad y la Especificidad de una prueba en un solo índice. Además, pueden obtenerse

Razones de Probabilidad según varios niveles de una nueva medida y no es necesario expresar la información de forma dicotómica, como resultado de normal o anormal o bien positivo y negativo. Al igual que sucede con la Sensibilidad y la Especificidad, no varía con la prevalencia. Esto permite utilizarlo como índice de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico.

❖ **Pruebas diagnósticas con valoración individual del índice perimétrico y parámetros estructurales en el punto de corte donde se exige una alta Especificidad**

En nuestro estudio, exigiendo un 95 % de Especificidad (*Tabla 21*) para DM de la perimetría Pulsar se obtuvo una RVP de 1,65 (0,39 - 7,01) y respecto a los parámetros de la Polarimetría láser, la RVP para el promedio TSNIT fue de 3,72 (1,07 - 12,94) y para el promedio inferior resultó una RVP de 4,13 (1,21 - 14,14), siendo este último parámetro el de mejor valor obtenido.

Analizando la RVN por parámetro con significación estadística, en líneas generales con este modelo que tiene una alta Especificidad, los resultados han sido próximos a 1, lo que indica que el número de falsos negativos ha sido elevado. En la Polarimetría láser la mejor RVN correspondió al promedio inferior 0,83 (0,70 - 0,97), seguido del promedio TSNIT 0,85 (0,73 - 0,99); en la perimetría Pulsar la RVN del DM fue 0,96 (0,86 - 1,07).

❖ **Pruebas diagnósticas con valoración individual del índice perimétrico y parámetros estructurales en el punto de corte con el mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad**

Para una Sensibilidad y Especificidad en equilibrio (TABLA 22) la capacidad para diferenciar entre controles e HTO con alto riesgo ha sido en líneas generales, mayor. De los parámetros estructurales la mejor RVP y RVN ha correspondido al promedio inferior de la Polarimetría láser en el punto de corte 63,65 micras donde existió el mejor equilibrio Sensibilidad Especificidad (equilibrio óptimo), aquí la RVP fue 1,71 (1,14 - 2,57) y la RVN 0,59 (0,38 - 0,90), y manteniendo el equilibrio con predominio de la Especificidad: en el punto de corte 60,75 micras, la RVP fue 1,68 (1,02 - 2,74) y la RVN 0,71 (0,51 - 1,00). Las razones de verosimilitudes para el promedio TSNIT fueron similares al índice perimétrico DM de Pulsar, si bien en este último fueron algo mejores [DM de Pulsar: RVP 1,48 (0,96 - 2,27) y RVN 0,72 (0,50 - 1,05); promedio TSNIT de la Polarimetría láser: RVP 1,43 (0,90 - 2,25) y RVN 0,77 (0,54 - 1,09).

**b) VALOR GLOBAL DE LA PRUEBA en análisis individual del índice perimétrico y parámetros estructurales de las pruebas diagnósticas en el punto de corte donde exigimos una alta Especificidad y en el punto con el mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad**

Al analizar de forma individual el índice perimétrico y los parámetros estructurales el mejor VGP correspondió considerando tanto una alta Especificidad (Tabla 21)

como el mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad (*Tabla 22*) al promedio inferior de la Polarimetría láser [62,14 % (52,28 - 71,99 %) y 63,11 % (53,30 - 72,91 %) respectivamente], le sigue en orden del valor el resultado para el promedio TSNIT fue 61,17% (51,27 - 71,06 %) y 58,25 % (48,24 - 68,26 %) y para DM de Pulsar 56,31 % (46,25 - 66,37 %) y 59,22 % (49,25 - 69,20 %).

❖ **Pruebas diagnósticas conjuntas en el punto de corte donde se exige una alta Especificidad y en el de mejor equilibrio Sensibilidad-Especificidad**

**a) RAZÓN DE VEROSIMILITUDES**

**b) VALOR GLOBAL DE LA PRUEBA**

En el análisis de las pruebas conjuntas para un 95% de Especificidad (*Tabla 23*), DM de Pulsar y promedio TSNIT obtienen una RVP de 4,13 (1,21 - 14,14), con una RVN de 0,83 y un VGP de 62,14 % y DM de Pulsar y promedio inferior una RVP de 3,12 (1,07 - 12,94) con un RVN de 0,85 y un VGP de 61,17 %; mientras que para una Sensibilidad y Especificidad en equilibrio (*Tabla 24*), se obtiene al combinar DM de Pulsar y promedio inferior de la Polarimetría láser una RVP de 1,94; la RVN de 0,63 y el VGP 64,08 % y con la combinación DM de Pulsar y promedio TSNIT los resultados fueron RVP 1,50; RVN 0,75; VGP 59,22 %.

Al igual que en los valores predictivos la combinación de las pruebas diagnósticas mejoran en sentido general los resultados en cuanto a RVP, RVN y VGP de

las variables de forma individual.

## ■ CONSIDERACIONES GENERALES DE LOS CRITERIOS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA EN NUESTRO ESTUDIO

Aunque se han obtenido los valores de varios criterios, debemos considerar que nuestro estudio está basado en pacientes HTO con alto riesgo de desarrollar glaucoma y la confirmación del diagnóstico debe hacerse a partir de un parámetro numérico. La elección de distintos valores de corte permite una clasificación dicotómica (control / HTO) de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido. Al contar no con un único par de valores de Sensibilidad y Especificidad que definen la exactitud del test, sino más bien con un conjunto de pares correspondientes cada uno a un distinto nivel de decisión, la estrategia de análisis adecuada resulta en representar gráficamente los pares (1-Especificidad, Sensibilidad) obtenidos de todos los posibles valores de corte de la prueba, obteniéndose así una curva ROC. El área bajo dicha curva se convierte en el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas<sup>228-231</sup>.

En el análisis multivariante en el que se seleccionan los puntos de corte que proporcionan una alta Especificidad, el índice que presenta mayor capacidad para

distinguir entre HTO de alto riesgo y controles en Pulsar es DM, mientras que en la Polarimetría láser los parámetros con esta capacidad discriminativa son el promedio inferior y el promedio TSNIT. En líneas generales con este modelo, que tiene una alta Especificidad, el número de falsos negativos es elevado. La menor probabilidad de falsos negativos se dará en los parámetros mencionados de la Polarimetría láser, son además los que tienen mayor Sensibilidad: 21,74 % para el promedio inferior y 19,57 % para el promedio TSNIT (*Tabla 21. Apartado 4.4. de Resultados*). Por lo tanto, el promedio inferior y el promedio TSNIT de la Polarimetría láser y el DM de Pulsar son los que detectan más patología entre los HTO de alto riesgo, con menor posibilidad de que se identifique un HTO como sano.

Una de las limitaciones de esta tesis es la selección de pacientes en hipertensos oculares o sujetos sanos en función de la revisión de la historia clínica del paciente. Aun así, se comprobó que todos los pacientes seleccionados cumplían los criterios de inclusión y exclusión en las dos visitas en las que se hizo la exploración oftalmológica y las pruebas diagnósticas incluidas en el protocolo de exploración de esta tesis.

Teniendo en cuenta los resultados del Modelo de Regresión Logística (*Tabla 25 y 26. Apartado 4.5. de Resultados*), el promedio del espesor de capa de fibras nerviosas inferior es el que parece ser más útil en el diagnóstico precoz de glaucoma si nos centramos en pacientes hipertensos oculares. Es posible que el daño estructural se anticipe al funcional a nivel del cuadrante inferior, donde, al igual que en el cuadrante superior hay una mayor concentración de fibras, siendo

esta zona más susceptible de resultar dañada con el aumento de presión intraocular.

Cómo hemos comprobado a la vista de los resultados obtenidos en nuestra tesis, ninguna prueba diagnóstica obtiene buenos resultados diagnósticos de forma aislada. Siendo la combinación de ambas herramientas diagnósticas estructural y funcional las que nos aportan mayor rentabilidad diagnóstica. Aunque los resultados en curvas y áreas bajo la curva ROC de los índices perimétricos y parámetros estructurales son bajos, incluso en el caso de combinar los que obtienen mejores resultados de forma aislada, no debemos obviar la dificultad que implica detectar patología en pacientes hipertensos oculares, con nervio óptico de morfología normal y perimetría blanco-blanco convencional normal.

## 6. CONCLUSIONES

---

1. La perimetría Pulsar y la Polarimetría láser mostraron rentabilidad diagnóstica en hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma. DM de Pulsar fue el índice perimétrico con mejor rentabilidad diagnóstica en este grupo. En la Polarimetría láser los parámetros con mayor rentabilidad diagnóstica fueron el promedio inferior y el promedio TSNIT.
2. Si exigimos un 95 % de Especificidad y considerando la mayor rentabilidad diagnóstica de índices perimétricos y parámetros estructurales, la mejor Sensibilidad en los puntos de corte de ROC se alcanzó en orden decreciente, primero con los parámetros de la Polarimetría láser: promedio inferior y promedio TSNIT, y luego con el índice perimétrico DM de Pulsar.
3. El mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad se logra en el punto de corte 1,55 src para DM de Pulsar; y en la Polarimetría láser en 53,05 micras para el promedio TSNIT y en 63,65 micras para el promedio inferior, este último parámetro estructural logra el mejor equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad.
4. La rentabilidad diagnóstica mejora al combinar el índice perimétrico DM de Pulsar, como prueba funcional, con el promedio inferior y con el promedio



TSNIT de la Polarimetría láser como parámetros que representaron más el daño estructural en hipertensos oculares de alto riesgo.

5. La asociación de las pruebas funcionales y estructurales en pacientes hipertensos oculares mejora el rendimiento diagnóstico, además de la valoración de factores de riesgo como presión intraocular y paquimetría o la necesidad de tratamiento antiglaucomatoso tópico en los pacientes hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma.
  
6. - En este estudio el daño estructural en hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar glaucoma, se corresponde con el modelo descrito de daño glaucomatoso en el anillo neuroretiniano, ya que el espesor de la capa de fibras nerviosas a nivel inferior está más afectado que el resto de espesores peripapilares.

## 7. BIBLIOGRAFÍAS -

---

1. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. Indian J Ophthalmol 2009;57(4):257-66.
2. Jindal V. Glaucoma: an extensión of various chronic neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol 2013;48(1):186-9.
3. Tataru LC, Bogănici CM. Glaucoma-neurodegenerative disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2009;113(4):1120-5.
4. Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. Curr Opin Ophthalmol 2007;18(2):110-4.
5. Clarke MS. Regional pathology in glaucoma - an overlooked link to neuroprotective strategies. Med Hypotheses 2013;80(6):756-8.
6. Miglior S, Bertuzzi F. Relationship between intraocular pressure and glaucoma onset and progression. Curr Opin Pharmacol 2013;13(1):32-5.
7. Prendes MA, Harris A, Wirostko BM, Gerber AL, Siesky B. The role of transforming growth factor  $\beta$  in glaucoma and the therapeutic implications. Br J Ophthalmol 2013;97(6):680-6.
8. Nakazawa T. Aiming for zero blindness. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 2015; 119(3):168-93.
9. Figeret L, Lewis TL. Primary care of the glaucomas. New York: McGraw-Hill; 2001.

10. Honrubia-López FM, García-Sánchez J. Evolución del concepto de glaucoma. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p.15-22.
11. Alward WLM. Glaucoma: Los requisitos en Oftalmología. Madrid: Mosby; 2000.
12. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996. p. 717.
13. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2004;138(3):458-67.
14. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. Br J Ophthalmol 2014;98(5): 629-38.
15. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2014;121(11): 2081-90.
16. Sáez-Francés F, García-Feijóo J, Santos E, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J. Glaucoma. Factores de riesgo. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 23-27.

17. Cioffi GA, Durcan FJ, Girkin CA, Gross RL, Netland PA, Samples JR *et al.* Introducción al glaucoma: terminología, epidemiología y genética. En Glaucoma 2011-2012. CCBC Sección 10 de La American Academy of Ophthalmology. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1-14.
18. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004;13(5):371-6.
19. Castañeda R, Jiménez J, Iriarte MJ. Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición y tratamiento. *Rev Mex Oftalmol* 2014;88(4): 153-60.
20. Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Ruiz-Casas D. OHTS 13 años después. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85(3):95-6.
21. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6): 714-20.
22. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, Gilbert CE, Faal H. Epidemiology of glaucoma in sub-saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013;20(2):111-25.
23. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85–93.

24. Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:40-8.
25. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC *et al.* Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-7.
26. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56.
27. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J; Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1627-35.
28. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108(11):1943-53.
29. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112(6): 821-9.

30. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108(11):1966-72.
31. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA *et al*. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(Suppl):335- 610.
32. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4254-61.
33. Yokoyama Y, Maruyama K, Konno H, Hashimoto S, Takahashi M, Kayaba H *et al*. Characteristics of patients with primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma at a university hospital: a cross-sectional retrospective study. *BMC Res Notes* 2015;8:360.
34. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981;65(1):46-9.
35. Bengtsson BO. Incidence of manifest glaucoma *Br J Ophthalmol* 1989; 73(7),483-7
36. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J *et al*. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-504.

37. Tielsch JM. The epidemiology and control of open angle glaucoma: a population-based perspective. *Annu Rev Public Health* 1996;17:121-36.
38. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112(5):644-9.
39. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103(10):1661-9.
40. Kim NR, Park HJ, Suh YJ, Chin HS, Kim CY. Heritabilities of intraocular pressure in the population of Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(3):278-85.
41. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, Martone JF, Royall RM, Witt KA, Ezrine S. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-7.
42. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 2001;119(1):23-7.
43. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56.

44. De Leon JM, Cheung CY, Wong TY, Li X, Hamzah H, Aung T *et al.* Retinal vascular caliber between eyes with asymmetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(4):583-9.
45. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108(11):1943-53.
46. Konstas AG, Katsanos A, Quaranta L, Voudouragkaki IC, Diafas S, Kozobolis VP. Ritmo circadiano y fluctuación de la presión intraocular. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 49-57.
47. Li H, Wu Z. Research advances on relationship between ocular perfusion pressure fluctuations and glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2015; 51(6):477-80.
48. Liu H, Fan S, Gulati V, Camras LJ, Zhan G, Ghate D *et al.* Aqueous humor dynamics during the day and night in healthy mature volunteers. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3): 269-75.
49. Mansouri K, Weinreb RN, Medeiros FA. Is 24-hour intraocular pressure monitoring necessary in glaucoma?. *Semin Ophthalmol* 2013;28(3):157-64.
50. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114(2):205-9.



51. Mansouri K, Weinreb R. Ambulatory 24-h intraocular pressure monitoring in the management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(3):214-20.
52. Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma?. *J Fr Ophthalmol* 2011;34(6):392-5.
53. Miki A, Ikuno Y, Asai T, Usui S, Nishida K. Defects of the Lamina Cribrosa in High Myopia and Glaucoma. *PLoS One* 2015;10(9):e0137909.
54. Hsu CH, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(2):90-5.
55. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2):96-101.
56. Sáenz-Francés F, González-Pastor E, Borrego-Sanz L, Jerez-Hidalgo M, Martínez de la Casa J, Méndez-Hernández C et al. Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2012;35:333-7.
57. Lee R, Chang RT, Wong IY, Lai JS, Lee JW, Singh K. Novel Parameter of Corneal Biomechanics That Differentiate Normals From Glaucoma. *J Glaucoma* 2015 Jun 16. [Epub ahead of print]
58. Wang SY, Melles R, Lin SC. The impact of central corneal thickness on the risk for glaucoma in a large multiethnic population. *J Glaucoma* 2014; 23(9):606-12.
59. Chua J, Tham YC, Liao J, Zheng Y, Aung T, Wong TY et al. Ethnic differences of intraocular pressure and central corneal thickness: the

- Singapore Epidemiology of Eye Diseases study. *Ophthalmology* 2014; 121(10):2013-22.
60. Luna-Martínez I, Brechtel-Bindel M, de la Fuente-Torres MA. Relación del espesor corneal central y la variación en la presión intraocular con daño al nervio óptico en pacientes mexicanos con glaucoma. *Rev Mex Oftalmol* 2009;83(4):194.
61. Davey PG, Elsheikh A, Garway-Heath DF. Clinical evaluation of multiparameter correction equations for Goldmann applanation tonometry. *Eye (Lond)* 2013;27(5):621-9.
62. Elsheikh A, Gunvant P, Jones SW, Pye D, Garway-Heath D. Correction factors for Goldmann Tonometry. *J Glaucoma* 2013;22(2):156-63.
63. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2006;124(11):568-72.
64. Yoo C, Eom YS, Suh YW, Kim YY. Central corneal thickness and anterior scleral thickness in Korean patients With Open-angle glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography study. *J Glaucoma* 2011;20(2): 95-9.
65. Lopilly Park HY, Lee NY, Choi JA, Park CK. Measurement of scleral thickness using swept-source optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma and myopia. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):876-84.

66. Schallhorn JM, Schallhorn SC, Ou Y. Factors that Influence Intraocular Pressure Changes after Myopic and Hyperopic LASIK and Photorefractive Keratectomy: A Large Population Study. *Ophthalmology* 2015;122(3):471-9.
67. Chang DH, Stulting RD. Change in intraocular pressure measurements after LASIK the effect of the refractive correction and the lamellar flap. *Ophthalmology* 2005;112(6):1009-16
68. Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy: correlation with pretreatment myopia. *Ophthalmology* 1997;104:355-9.
69. Zadok D, Raifkup F, Landao D, Frucht-Pery J. Intraocular pressure after LASIK for hyperopia. *Ophthalmology* 2002;109:1659-61.
70. Agudelo LM, Molina CA, Álvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hiperopia, and astigmatism. *J Refract Surg* 2002;18:472-4.
71. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Comparison of the changes in corneal biomechanical properties after photorefractive keratectomy and laser in situ Keratomileusis. *Cornea* 2009;28:765-9.
72. Dou R, Wang Y, Xu L, Wu D, Wu W, Li X. Comparison of Corneal Biomechanical Characteristics After Surface Ablation Refractive Surgery and Novel Lamellar Refractive Surgery. *Cornea* 2015. [Epub ahead of print]
73. Shen Y, Chen Z, Knorz MC, Li M, Zhao J, Zhou X. Comparison of corneal deformation parameters after SMILE, LASEK, and femtosecond laser-assisted LASIK. *J Refract Surg* 2014;30(5):310-8.

74. Boote C, Dooley EP, Gardner SJ, Kamma-Lorger CS, Hayes S, Nielsen K *et al.* Quantification of collagen ultrastructure after penetrating keratoplasty implications for corneal biomechanics. PLoS One 2013;8(7):e68166.
75. Sinha Roy A, Dupps WJ Jr, Roberts CJ. Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: finite-element analysis. J Cataract Refract Surg 2014; 40(6):971-80.
76. Vestergaard AH. Past and present of corneal refractive surgery: a retrospective study of long-term results after photorefractive keratectomy, and a prospective study of refractive lenticule extraction. Acta Ophthalmol 2014;92(5):492-3.
77. Garcia-Porta N, Fernandes P, Queiros A, Salgado-Borges J, Parafita-Mato M, González-Méijome JM. Corneal biomechanical properties in different ocular conditions and new measurement techniques. ISRN Ophthalmol 2014;2014: 724546.
78. Sáenz-Francés F, Jañez L, Borrego- Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, García-Sánchez J *et al.* Effect of Corneal Morphometry on Dynamic Contour and Goldmann Applanation Tonometry. J Glaucoma 2013; 22(5):380-3.
79. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2015;26(2):96-102.
80. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. Ophthalmology 2013;120(8):1533-40.

81. Pensyl D, Sullivan-Mee M, Torres-Monte M, Halverson K, Qualls C. Combining corneal hysteresis with central corneal thickness and intraocular pressure for glaucoma risk assessment. *Eye (Lond)* 2012;26:1349-56.
82. Sáenz-Francés F, García-Feijóo J, Jañez L, Borrego- Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Vidal A *et al.* Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3683-8.
83. Tatham AJ, Weinreb RN, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Medeiros FA. The Relationship Between Cup-to-Disc Ratio and Estimated Number of Retinal Ganglion Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3205–14.
84. Hae-Young Lopilly Park, Sung Eum Kim, and Chan Kee Park. Optic Disc Change during Childhood Myopic Shift: Comparison between Eyes with an Enlarged Cup-To-Disc Ratio and Childhood Glaucoma Compared to Normal Myopic Eyes. *PLoS One* 2015;10(7):e0131781.
85. Okimoto S, Yamashita K, Shibata T, Kiuchi Y. Morphological Features and Important Parameters of Large Optic Discs for Diagnosing Glaucoma. *PLoS One* 2015;10(3):e0118920.
86. Maslin JS, Mansouri K, Dorairaj SK. HRT for the Diagnosis and Detection of Glaucoma Progression. *Open Ophthalmol J* 2015;9:58–67.
87. Song C, De Moraes CG, Forchheimer I, Prata TS, Ritch R, Liebmann JM. Risk calculation variability over time in ocular hypertensive subjects. *J Glaucoma* 2014;23(1):1-4.
88. Kang JH, Loomis SJ, Rosner BA, Wiggs JL, Pasquale LR. Comparison of Risk Factor Profiles for Primary Open-Angle Glaucoma Subtypes Defined by

- Pattern of Visual Field Loss: A Prospective Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2439–48.
89. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112:69-73.
90. Mabuchi F, Sakurada Y, Kashiwagi K, Yamagata Z, Iijima H, Tsukahara S. Involvement of genetic variants associated with primary open-angle glaucoma in pathogenic mechanisms and family history of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2015;159(3):437-44.
91. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-11.
92. Gramer G, Weber BH, Gramer E. Results of a patient-directed survey on frequency of family history of glaucoma in 2170 patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):259-64.
93. Kong X, Zhu W, Chen X, Chen Y, Sun X. Familial aggregation of primary open angle glaucoma in Shanghai, China. *Mol Vis* 2013;19:1859-65.
94. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología Clínica*. 7a ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 312-400.
95. Escribano-Martínez J. Genética del glaucoma primario de ángulo abierto. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 59-68.

96. Doucette LP, Rasnitsyn A, Seifi M, Walter MA. The interactions of genes, age, and environment in glaucoma pathogenesis. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(4):310-26.
97. Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2014;130(5):96-9.
98. Serna-Ojeda JC, Flores-Reyes EM, Hartleben-Matkin C. Glaucoma: trends in the study of its etiology. *Gac Med Mex* 2014;150 Suppl 3:317-23.
99. Joe MK, Nakaya N, Abu-Asab M, Tomarev SI. Mutated myocilin and heterozygous Sod2 deficiency act synergistically in a mouse model of open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2015;24(12):3322-34.
100. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care* 2015;42(3):437-49.
101. Miglior S, Bertuzzi F. Relationship between intraocular pressure and glaucoma onset and progression. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(1):32-5.
102. Wentz SM, Kim NJ, Wang J, Amireskandari A, Siesky B, Harris A. Novel therapies for open-angle glaucoma. *F1000Prime Rep* 2014;6:102.
103. Erb C, Predel HG. Relevance of arterial hypertension in primary open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231(2):136-43.
104. Actis AG, Dall'Orto L, Penna R, Brogliatti B, Rolle T. An internal medicine perspective review of risk factors for assessing and progression of primary open angle glaucoma. *Minerva Med* 2013;104(4):471-85.
105. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A, Coleman AL. Association of open -

- angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155(5):843-51.
106. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(1):36-42.
107. Fernández-Durango R. The endothelin system in glaucoma: a new therapeutic target?. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(8):401-2.
108. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Erra LM *et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
109. Neu Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by minoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9944-8.
110. He S, Park YH, Yorio T, Krishnamoorthy RR. Endothelin-Mediated Changes in Gene Expression in Isolated Purified Rat Retinal Ganglion Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(10):6144-61.
111. López-Riquelme N, Villalba C, Tormo C, Belmonte A, Fernández C, Torralba G, Hernández F. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol* 2015;35(4):527-32.
112. Malishevskaja TN, Dolgova IG. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2014;130(5):67-70, 72-3.



113. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Cantero-Hinojosa J, Garrido-Pareja F, García-Serrano JL, Padilla-Torres JF. Hemodynamic component in glaucoma and its association with risk factors and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2014;143(4):157-60.
114. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J* 2013;34(17):1270-8.
115. Graham SL, Butlin M, Lee M, Avolio AP. Central blood pressure, arterial waveform analysis, and vascular risk factors in glaucoma. *J Glaucoma* 2013; 22(2):98-103.
116. Belzunce A, Casellas M. Vascular risk factors in primary open angle glaucoma. *An Sist Sanit Navar* 2004;27(3):335-44.
117. Gangwani RA, Lee JW, Mo HY, Sum R, Kwong AS, Wang JH *et al*. The correlation of retinal nerve fiber layer thickness with blood pressure in a chinese hypertensive population. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(23):e947.
118. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-93.
119. Abegão-Pinto L, Vandewalle E, Willekens K, Marques-Neves C, Stalmans I. Ocular pulse amplitude and Doppler waveform analysis in glaucoma patients. *Acta Ophthalmol* 2014;92(4):e280-5.
120. Abegão Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E, Marques-Neves C, Stalmans I. Lack of spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma?. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):514-20.

121. Mroczkowska S, Benavente-Perez A, Negi A, Sung V, Patel SR, Gherghel D. Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: the vascular perspective. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(1):36-43.
122. Boltz A, Schmidl D, Werkmeister RM, Lasta M, Kaya S, Palkovits S *et al.* Regulation of optic nerve head blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33(12):1850-6.
123. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman D, Guallar E. Diabetes, glucose metabolism, and glaucoma: the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2014;9(11):e112460.
124. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU *et al.* Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6333-8.
125. Babayán Mena JI. Diabetes y glaucoma. *Rev Mex Oftalmol* 2005;79(5):235-41.
126. Xin C, Zhang W, Wang L, Yang D, Wang J. Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep Breath* 2015;19(1):129-34.
127. Huseyinoglu N, Ekinci M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY, Sanivar HS. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2014;18(1):95-102.

128. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, Bujo H, Maeno T. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1202-8.
129. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, Díaz-de-Atauri MJ, Blanco R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(9):1345-57.
130. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea-a cross-sectional case series. *Eye* 2008;22:1105-9.
131. Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, et al. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: Same as in the general population. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1093-6.
132. Hashim SP, Al Mansouri FA, Farouk M, Al Hashemi AA, Singh R. Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: ocular morbidity and outcomes in a 3 year follow-up study. *Eye (Lond)* 2014;;28(11):1304-9.
133. Wu X, Liu H. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome increases glaucoma risk: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1):297-303.
134. Muniesa MJ, Huerva V, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez M, Jurjo C, Barbé F. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1387-90.

135. Chambe J, Laib S, Hubbard J, Erhardt C, Ruppert E, Schroder C *et al.*  
Floppy eyelid syndrome is associated with obstructive sleep apnoea: a prospective study on 127 patients. *J Sleep Res* 2012;21(3):308-15.
136. Karhanová M, Hobzová M, Maresová K. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Cesk Slov Oftalmol* 2012;68(1):22-6,28.
137. Arda H, Birer S, Aksu M, Ismailogullari S, Karakucuk S, Mirza E *et al.*  
Obstructive sleep apnoea prevalence in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):206-9.
138. Bilgin G, Koban Y, Arnold AC. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and obstructive sleep apnea. *J Neuroophthalmol* 2013;33(3):232-4.
139. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, Tamisier R, Levy P, Romanet JP *et al.*  
Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: Consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(7):797-804.
140. Archer EL, Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. *J Clin Sleep Med* 2013;9(6):613-8.
141. Wu Y, Zhou LM, Lou H, Cheng JW, Wei RL. The association between obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* 2015;7:1-6.

142. Peter L, Jacob M, Krolak-Salmon P, Petitjean T, Bastuji H, Grange JD, Vighetto A. Prevalence of papilloedema in patients with sleep apnoea syndrome: A prospective study. *J Sleep Res* 2007;16(3):313-8.
143. Fraser CL. Obstructive sleep apnea and optic neuropathy: is there a link?. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(8):465.
144. Kwaśniewska M, Kozińska J, Dzikowska-Zaborszczyk E, Kostka T, Jegier A, Rębowska E *et al.* The impact of long-term changes in metabolic status on cardiovascular biomarkers and microvascular endothelial function in middle-aged men: a 25-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:81.
145. Moreira MC, Pinto IS, Mourão AA, Fajemiroye JO, Colombari E, Reis AA *et al.* Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome?. *Front Physiol* 2015;6:234.
146. Olson EA, Hainsworth DP, Davis G, Hagan JC 3rd. Eye on statins: A comprehensive review. *Mo Med* 2013;110(4):344-8.
147. Villarreal G Jr, Chatterjee A, Oh SS, Oh DJ, Rhee DJ. Pharmacological regulation of SPARC by lovastatin in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1657-65.
148. Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119(10):2074-81.
149. Marcus MW, Müskens RP, Ramdas WD, Wolfs RC, De Jong PT, Vingerling JR, Hofman A, Stricker BH, Jansonius NM. Cholesterol-

- lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population-based cohort study. PLoS One 2012;7(1):e29724.
150. Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, Childs-Shaw K, Epstein DL. A case-control study of risk factors in open glaucoma. Arch Ophthalmol 1987;105:1066-71.
151. Rojanapongpun P, Drance SM. The effects of nicotine on the blood flow of the ophthalmic artery and the finger circulation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231(7):371-4.
152. Novack GD. Ocular toxicology. Curr Opin Ophthalmol 1994;5(6):110-4.
153. Faralli JA, Clark RW, Filla MS, Peters DM. NFATc1 activity regulates the expression of myocilin induced by dexamethasone. Exp Eye Res 2015; 130:9-16.
154. Overby DR, Bertrand J, Tektas OY, Boussoimmier-Calleja A, Schicht M, Ethier CR, Woodward DF, Stamer WD, Lütjen-Drecoll E. Ultrastructural changes associated with dexamethasone-induced ocular hypertension in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55(8):4922-33.
155. Lo WR, Rowlette LL, Caballero M, Yang P, Hernandez MR, Borrás T. Tissue differential microarray analysis of dexamethasone induction reveals potential mechanisms of steroid glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(2):473-85.
156. López-Meca IC, Belda-Sanchís JI, Schargel-Palacios G, Calatayud-Hernández M. Integración de pruebas funcionales y estructurales. Integración de la información clínica. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del

- glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 259-266.
157. Méndez-Hernández C, García-Feijóo J. Pruebas funcionales. Perimetría Octopus. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 193-212.
158. Suzumura H, Yoshikawa K, Mizoue S, Hyodo R, Kimura T. Assessment of retinal sensitivity using a time-saving strategy in normal individuals. Clin Ophthalmol 2012; 6: 1873–8.
159. Christoforidis JB. Volume of visual field assessed with kinetic perimetry and its application to static perimetry. Clin Ophthalmol 2011;5:535-41.
160. Rowe FJ, Rowlands A. Comparison of diagnostic accuracy between Octopus 900 and Goldmann kinetic visual fields. Biomed Res Int 2014; 2014:214829.
161. Rowe F, Noonan C, Manuel M. Comparison of Octopus Semi-Automated Kinetic Perimetry and Humphrey Peripheral Static Perimetry in Neuro-Ophthalmic Cases. ISRN Ophthalmol 2013; 2013: 753202.
162. Hashimoto S, Matsumoto C, Okuyama S, Takada S, Arimura-Koike E, Shimomura Y. Development of a new fully automated kinetic algorithm (program k) for detection of glaucomatous visual field loss. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56(3):2092-9.
163. Weber J. Practical aspects of glaucoma perimetry. Ophthalmologe 2013; 110(11):1045-50.

164. González-de-la-Rosa MA, Arias-Puente A, Morales J, García-Sánchez J. Diagnóstico precoz del glaucoma: El campo visual. En: Honrubia-López FM, García-Sánchez J, Pastor-Jimeno JC. Diagnóstico precoz del glaucoma. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 1997. p. 249-370.
165. Pearson PA, Baldwing LB, Smith TJ. The relationship of mean defect to corrected loss variance in glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmologica* 1990; 200:16-21.
166. Bebie H, Flammer J, Bebie TH. The cumulative defect curve: separation of local and diffuse components of visual field damage. *A V Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:9-12.
167. Marra G, Flammer J. The learning and fatigue effect in automated perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229(6):501-4.
168. González-de-la-Rosa M, Pareja A. Influence of the "fatigue effect" on the mean deviation measurement in perimetry. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(1): 29-34.
169. González-de-la-Rosa M. González-Hernández M, Abrales M, Azuara-Blanco A. Quantification of interpoint topographic correlations of threshold values in glaucomatous visual fields. *J Glaucoma* 2002;11:30-4.
170. Kaiser HJ, Flamer J, Bucher PJ, De Natale R, Stümpfig D, Hendrickson P. High-resolution perimetry of the central visual field. *Ophthalmologica* 1994; 208(1):10-4.
171. González-de-la-Rosa M, González-Hernández M, García Feijoo J, Morales J, Azuara-Blanco A. Diagnostic accuracy and reproducibility of



- tendency oriented perimetry in glaucoma. *Europ J Ophthalmol* 2006;16:259-67.
172. González-de-la-Rosa M, Méndez-Hernández C, García-Feijoo J, García-Sánchez J, Pérez-Hernández JR, González-Hernández M *et al.* TOP strategy and Pulsar T30W perimetry in glaucoma early diagnosis. In: Reece SM, editor. *Focus on Glaucoma Research*. New York: Nova Science Publishers Inc; 2005. p. 117-172.
173. Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson C, Sampaolesi R, Salvétat M. Pulsar perimetry in the diagnosis of Early Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:102-12.
174. Salvétat ML, Brusini P, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage. *Eye* 2010; 24:835-42.
175. Salvétat ML, Zeppieri M, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Brusini P. Learning Effect and Test-retest Variability of Pulsar Perimetry. *J Glaucoma* 2013; 22(3):230-7.
176. Turalba AV, Grosskreutz C. A review of current technology used in evaluating visual function in glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2010;25: 309-16.
177. Kotowski J, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Imaging of the optic nerve and retinal nerve fiber layer: an essential part of glaucoma diagnosis and monitoring. *Surv Ophthalmol* 2014;59(4):458-67.
178. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA *et al.* Detection of progressive retinal fiber layer loss in glaucoma using

- scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1675-81.
179. Araie M. Test-retest variability in structural parameters measured with glaucoma imaging devices. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(1):1-24.
180. Lester M, Garway-Health D, Hans Lemij, editores. Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas. Sociedad Europea de Glaucoma. Savona (Italia): Dogma; 2005.
181. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Völcker HE *et al.* Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238(5):375-84.
182. Poli A, Strouthidis NG, Ho TA, Garway-Heath DF. Analysis of HRT images: comparison of reference planes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(9):3970-5.
183. Fingeret M, Flanagan JG, Liebmann JM, editors. HRT Primer. USA 2005;127.
184. García-Martín E, Pablo L, Ferreras A, Idoipe M, Pérez S, Pueyo V. Valor predictivo del Heidelberg Retina Tomograph III en pacientes con glaucoma incipiente o sospecha de glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010; 85(4):138
185. Schrems-Hoesl LM, Schrems WA, Laemmer R, Horn FK, Juenemann AG, Kruse FE, Mardin CY. Confocal Laser Scanning Tomography to Predict Visual Field Conversion in Patients With Ocular Hypertension and Early Glaucoma. *J Glaucoma* 2014 Oct 9. [Epub ahead of print]

186. Ulas F, Dogan Ü, Kaymaz A, Çelik F, Çelebi S. Evaluation of subjects with a moderate cup to disc ratio using optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph 3: impact of the disc area. Indian J Ophthalmol 2015;63(1):3-8.
187. Mansouri K, Leite MT, Medeiros FA, Leung CK, Weinreb RN. Assessment of rates of structural change in glaucoma using imaging technologies. Eye (Lond) 2011;25(3):269-77.
188. García-Feijóo J, editor. Técnicas diagnósticas en glaucoma Vol 2. Barcelona: Glosa; 2008.
189. Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. The effect of atypical birefringence patterns on glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(1):223-7.
190. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Susanna R Jr, Weinreb RN. Impact of atypical retardation patterns on detection of glaucoma progression using the GDx with variable corneal compensation. Am J Ophthalmol 2009;148(1):155-63.e1.
191. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA, Weinreb RN. Detection of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(4):1675-81.

192. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(7):3146-53.
193. Yadav RK, Begum VU, Addepalli UK, Senthil S, Garudadri CS, Rao HL. Diagnostic Abilities of Variable and Enhanced Corneal Compensation Algorithms of GDx in Different Severities of Glaucoma. *J Glaucoma* 2015 Apr 22. [Epub ahead of print]
194. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA *et al.* Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 2010; 117(3):462-70.
195. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation. *Eye (Lond)* 2005; 19(3):308-11.
196. Medeiros FA, Doshi R, Zangwill LM, Vasile C, Weinreb RN. Long-term variability of GDx VCC retinal nerve fiber layer thickness measurements. *J Glaucoma* 2007;16(3):277-81.
197. Colen TP, Tjon-Fo-Sang MJ, Mulder PG, Lemij HG. Reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer (NfA/GDx). *J Glaucoma* 2000; 9(5):363-70.
198. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000;77(7):347-56.

199. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. La tecnología «Enhanced Depth-Imaging» con tomografía de coherencia óptica y la lámina cribosa en el glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2014;89(4):133–5.
200. Park HY, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. Ophthalmology 2013;120(4):745-52.
201. Mansouri K, Nuyen B, N Weinreb R. Improved visualization of deep ocular structures in glaucoma using high penetration optical coherence tomography. Expert Rev Med Devices 2013;10(5):621-8.
202. Kim TW, Kagemann L, Girard MJ, Strouthidis NG, Sung KR, Leung CK *et al.* Imaging of the lamina cribrosa in glaucoma: perspectives of pathogenesis and clinical applications. Curr Eye Res 2013;38(9):903-9.
203. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. Curr Ophthalmol Rep 2015; 3(2):74-84.
204. Ocular Hypertension Treatment Study Group; European Glaucoma prevention Study Group, Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP *et al.* Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. Ophthalmology 2007;114:10-9. Disponible en: <http://ohts.wustl.edu/risk/calculator.html>
205. Terminology and Guidelines for glaucoma. 4<sup>th</sup> Edition. European Glaucoma Society; 2014. Disponible en: [www.eugs.org](http://www.eugs.org).

206. Mikelberg FS, Etminan M. Combination therapy as initial treatment in glaucoma and suspected glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2012;47:240-2.
207. NICE clinical guideline 85. Glaucoma Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009. Disponible en: [www.nice.org.uk/cg85](http://www.nice.org.uk/cg85).
208. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-8.
209. McManus JR, Netland PA. Screening for glaucoma: rationale and strategies. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(2):144-9.
210. Issac A, Partha Sarathi M, Dutta MK. An adaptive threshold based image processing technique for improved glaucoma detection and classification. *Comput Methods Programs Biomed* 2015 Aug 10. pii: S0169-2607 (15)00199-6. [Epub ahead of print]
211. Naghizadeh F, Garas A, Vargha P, Holló G. Structure-function relationship between the octopus perimeter cluster mean sensitivity and sector retinal nerve fiber layer thickness measured with the RTVue optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 2014;23(1):11-8.
212. Dada T, Sharma R, Angmo D, Sinha G, Bhartiya S, Mishra SK *et al*. Scanning laser polarimetry in glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(11):1045-55.

213. Ara M, Ferreras A, Pajarin AB, Calvo P, Figus M, Frezzotti P. Repeatability and Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Parameters Measured by Scanning Laser Polarimetry with Enhanced Corneal Compensation in Normal and Glaucomatous Eyes. *Biomed Res Int* 2015;2015:729392.
214. Zhang X, Raza AS, Hood DC. Detecting glaucoma with visual fields derived from frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3289-96.
215. Hood DC, Slobodnick A, Raza AS, de Moraes CG, Teng CC, Ritch R. Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):632-49.
216. Hoffmann EM. Value of Heidelberg retinal tomography in glaucoma diagnostics. *Ophthalmologe* 2015;112(8):646-53.
217. Dascalu AM, Cherecheanu AP, Stana D, Voinea L, Ciuluvica R, Savlovschi C *et al.* Stereometric parameters change vs. Topographic Change Analysis (TCA) agreement in Heidelberg Retina Tomography III (HRT-3) early detection of clinical significant glaucoma progression. *J Med Life* 2014;7(4):555-7.
218. González-de-la-Rosa M. Estado actual del diagnóstico y control evolutivo del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:299-314.

219. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. Arch Ophthalmol 2001;119(1): 89-95.
220. van Gestel A, Schouten JS, Beckers HJ, Severens JL, Hendrikse F, Webers CA. The long term effectiveness and cost-effectiveness of initiating treatment for ocular hypertension. Acta Ophthalmol 2014;92(6): 513-23.
221. Song W, Huang P, Zhang C. Neuroprotective therapies for glaucoma. Drug Des Devel Ther 2015;9:1469-79.
222. Castejón MA, Arranz E, Paz J, Teus MA. Aspectos clínicos de la terapéutica médica en glaucoma, pautas para el inicio del tratamiento y PIO diana. En: García-Sánchez J, Honrubia-López FM, García-Feijóo J, Júlvez LP. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2013. p. 307-318.
223. European Glaucoma Prevention Study Group, Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I *et al*. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2007;114(3): 454-9.
224. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J *et al*. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2007;114(1):3-9.



- 225. Albertazzi R. Queratocono, pautas para su diagnóstico y tratamiento. 1a ed. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas 2010; 6:123-35.
- 226. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 2: predictive values. BMJ 1994;309:102.
- 227. Dujardin B, Van der Ende J, Van Gompel A, Unger JP, Van der Stuyft P. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making?. Eur J Epidemiol 1994;10:29-36.
- 228. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. Med Clin (Barc) 1995; 104:661-70.
- 229. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 1993;39: 561-77.
- 230. Altman DG., Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ 1994;309:188.
- 231. López-de-Ullibarri-Galporsoro I, Pita-Fernández S. Curvas ROC. Cad Aten Primaria 1998;5(4):229-35.